

**UNIVERSITE TOULOUSE III - Paul SABATIER**  
**FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

Année 2015

THESES 2015 TOU3 2036

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement par

FABRE Amandine

**LES ESSAIS CLINIQUES EN CANCEROLOGIE  
PEDIATRIQUE : ETAT DES LIEUX, NOUVELLE  
REGLEMENTATION EUROPEENNE ET PERSPECTIVES**

Le 27 mai 2015

Directrice de thèse : Mme Renata ROBERT

**JURY**

Président : Pr. Georges HOUIN  
1<sup>er</sup> assesseur : Mme Renata ROBERT  
2<sup>ème</sup> assesseur : Mme Muriel MOUNIER

A Najib,  
*« Le seul, le vrai, l'unique voyage c'est de changer de regard »*  
Marcel Proust

# Remerciements

## **A Monsieur le Professeur Georges Houin**

- Professeur des Universités

De mon premier cours sur les essais cliniques à la présidence de cette thèse, merci d'avoir guidé mon intérêt pour la recherche clinique.

## **A Madame Renata Robert**

- Docteur en Sciences
- Chef de Département – Institut de Recherches Internationales Servier

Merci d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse. Nos échanges m'ont toujours beaucoup appris, que ce soit dans le cadre de mon stage ou lors de la rédaction de cette thèse. Un grand merci ta disponibilité et ta pédagogie.

## **A Madame Muriel Mounier**

- Docteur en Pharmacie
- Chef de Projet Opérations Cliniques – Institut Claudius Regaud

Merci de m'avoir accordé ta confiance pour faire partie de ton équipe au sein de l'Institut Claudius Regaud. Tes conseils avisés et le temps que tu m'as accordés m'ont été précieux lors de mes premiers pas en recherche clinique.

« Ne touche pas à cette plante, elle est toxique ! » « Bah, comment tu sais ça toi ? »  
« C'est ma moman qui me l'a dit, elle est pharmacienne ! » « Whouaaa... Trop forte ! ».  
Est-ce que des choix de carrière se font vraiment à 10 ans dans un champ derrière la maison familiale ?

On ne dit pas souvent merci aux gens qu'on côtoie au quotidien. Pourtant c'est bien grâce à eux que l'on grandit et qu'on se frotte à la vie.

A mes parents, pour m'avoir donné une enfance heureuse à folâtrer dans les champs, et bien plus encore. A mon frère Nicolas, pour avoir partagé mes jeux. Pour avoir fait en sorte que je puisse tout traverser aujourd'hui, merci.

Guylaine, nous avons partagé des bancs d'école, de la colle Cléopâtre, des confidences d'adolescentes et des pizzas après le concours. J'attends avec impatience le jour où ma prédiction concernant ton amoureux du primaire va se concrétiser !

Morgane, Djee, Noon : vous êtes magnifiques mes fofilles. Avec chacune nos parcours de vie, nos réussites, nos doutes, cela fait 10 ans que pas un jour ne passe sans avoir de vos nouvelles. C'est fou ! Je veux vous voir dans 10 ans, avec nos gosses et nos joies. Merci pour la certitude que vous serez là à chaque moment important. Et pour les autres moments aussi, les petits rien qui rendent ma vie plus belle.

« Hey, tu veux être ma binôme ? » « Ché pas, c'est quoi un binôme ? » Bon, Sarah, je n'étais pas trop au fait à l'époque, mais sans toi, avec qui j'aurai respiré les vapeurs toxiques (« Ah bon faut sécher sous hotte ? »), fait les calculs pour bidouiller les dosages, et montré que, moui, ça fait un précipité blanc laiteux ? Les débats animés sur les droits des femmes et hommes de tout poil (« Jcrois que je vais parler au nom de tout le monde »), c'est à Olivier que je les dois. Coline, merci d'avoir apporté ta fraîcheur et tes colinades à tous ces moments. Marie, je serai toujours partante pour un concert rock ou un blind test sur les chansons Disney avec toi. Géraldine, nous avons connus ensemble les affres des choix en industrie et de la pluie irlandaise, après ça plus rien de pourra nous arrêter ! Florian, ne sois pas de mauvaise foi et concocte moi une playlist avec du saxo plutôt. Marie, merci de continuer à partager avec moi nos expériences essaiclinesques ! Paul, tu as connu la jungle guyanaise et surtout la douceur et la volupté d'une colocation avec Clanet et Humbert : t'es un vrai barbu. Marion, j'espère que l'on continuera à écumer les fripes de toutes les villes ensemble.

Najib, tu n'assisteras pas à ma soutenance, et je ne te verrai pas prêter serment. Pourtant, c'est à toi que je dédie ce travail. Parce que tu es la personne qui m'a le plus soutenue pendant mes études. Parce que tu as rendu ces quatre années magnifiques avec ton sourire, ta bienveillance, et tes fous rires. Tu m'as donné confiance en moi, tu m'as aimé, tu m'as ouverte à ta culture et à tes différences. Au final, c'est plus que jamais grâce à toi que la petite fille qui se baladait dans les champs a grandi.

Et pour la suite, inch'Allah.

## Table des matières

Abréviations .....	7
Introduction.....	9
<b>I. Etat des lieux en oncopédiatrie .....</b>	<b>10</b>
1.1 Définition de la population pédiatrique .....	10
1.2 Le cancer chez l'enfant.....	10
1.2.1 <i>Epidémiologie du cancer en Europe et en France</i> .....	11
1.2.2 <i>Epidémiologie du cancer pédiatrique</i> .....	12
1.2.3 <i>Les spécificités des cancers pédiatriques</i> .....	17
1.2.4 <i>La pharmacocinétique et la pharmacodynamie chez l'enfant</i> .....	18
1.3 Les médicaments disponibles en oncopédiatrie .....	23
<b>II. Comment améliorer la recherche clinique en oncopédiatrie ? .....</b>	<b>28</b>
2.1 Généralités sur la recherche en cancérologie.....	29
2.2 Méthodologie des essais pédiatriques .....	32
2.2.1 <i>Etat des lieux de la recherche oncopédiatrique en Europe</i> .....	32
2.2.2 <i>Les études de pharmacocinétique</i> .....	33
2.2.3 <i>Les études de phase I</i> .....	34
2.3 Peu de patients, beaucoup de molécules.....	38
2.3.1 <i>Développer le travail en réseaux européens</i> .....	39
2.3.2 <i>Développer les biomarqueurs en pédiatrie</i> .....	42
2.3.3 <i>Développer les modèles précliniques pédiatriques</i> .....	43
2.4 Développer des formes galéniques adaptées à la population pédiatrique .....	45
2.5 Favoriser le lien famille-soignants-patients.....	49
2.5.1 <i>L'éthique et le consentement éclairé</i> .....	49
<b>III. La réglementation européenne des essais cliniques en cancérologie pédiatrique</b>	<b>54</b>
3.1 Historique de la réglementation pédiatrique européenne.....	54
3.2 Le règlement Européen N° 1901/2006.....	56
3.2.1 <i>Le PDCO : organisation et rôles</i> .....	58
3.2.2 <i>Le plan d'investigation pédiatrique</i> .....	59
3.3 Les résultats de la réglementation .....	65
3.4 Propositions .....	73
Conclusion .....	77
Bibliographie.....	78

# Abréviations

**ALCL** : (pour "Anaplastic Large Cell Lymphoma") Lymphome Anaplasique à Grandes Cellules

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**CHMP** : "Committee for Medicinal Products for Human Use"

**COG** : "Children Oncology Group"

**CRM** : "Continual Reassessment Method"

**CTCAE** : "Common Terminology Criteria for Adverse Events"

**CYP** : Cytochromes

**DLT** : (pour "Dose Limiting Toxicity") Toxicité Dose Limitante

**DMT** : Dose Maximale Tolérée

**DR** : Dose recommandée

**EI** : Evènement Indésirable

**EFS** : (pour "Event Free Survival") Survie sans Evènement

**EMA** : (pour "European Medicines Agency") Agence Européenne du Médicament

**EMEA** : "European Agency for the Evaluation on Medicinal Products"

**Enpr-EMA** : "European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency"

**EudraCT** : "European Clinical Trials Database"

**GIST** : (pour "Gastro-Intestinal Stromal Tumor") Tumeur Stromale Gastro-Intestinale

**HPLC** : (pour "High Performance Liquid Chromatography") Chromatographie en Phase Liquide à Haute Performance

**IARC** : "International Agency for Research on Cancer"

**ICCC** : "International Classification of Childhood Cancer"

**ICH** : (pour "International Conference of Harmonization") Conférence Internationale d'Harmonisation

**INCa** : Institut National du Cancer

**ITCC** : "Innovative Therapies for Children with Cancer"

**IV** : Intraveineuse

**LAL** : Leucémie Aigue Lymphoblastique

**LAL Ph+** : Leucémie aigue lymphoblastique exprimant le chromosome de Philadelphie

**MTD** : (pour "Maximal Tolerated Dose") Dose Maximale Tolérée

**NCI** : “National Cancer Institute”

**NCI-CTCAE** : “National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events”

**NODS** : “New Oral drugs Delivery System”

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**PD** : Pharmacodynamie

**PDCO** : “Paediatric Committee”

**PIP** : Plan d’Investigation Pédiatrique

**PK** : Pharmacocinétique

**POPP-TAP** : “Pediatric Oncology Preclinical Protein and Tissue Array Project”

**PPTP** : “Pediatric Preclinical Testing Program”

**PUMA** : “Paediatric-use Marketing Authorisation”

**R&D** : Recherche et Développement

**RCP** : Résumé des Caractéristiques du Produit

**RECIST** : “Response Evaluation Criteria In Solid Tumors”

**RPIID** : “Recommended Phase II Dose”

**SFOP** : Société Française d’Oncologie Pédiatrique

**SIOPE** : Société d’Oncologie Pédiatrique Européenne

**SNC** : Système Nerveux Central

**UE** : Union Européenne

**UKCCSG** : “United Kingdom Children's Cancer Study Group”

**UNCRC** : “United Nations Convention on the Rights of the Child”

# Introduction

Le cancer est une maladie touchant majoritairement les personnes âgées. Pourtant, c'est également la 1<sup>ère</sup> cause de mortalité par maladie chez les enfants de plus de un an en France.<sup>1</sup>

Ces 10 dernières années, les connaissances sur la biologie des cancers ont été décuplées, et la cancérologie est devenue l'un des premiers axes de développement de l'industrie pharmaceutique. Paradoxalement, l'accès aux thérapeutiques innovantes a souvent été retardé en pédiatrie, les firmes pharmaceutiques étant peu enclines à développer des médicaments dans cette population fragile constituant un marché peu important. Mais les besoins thérapeutiques existent : malgré les progrès considérables des cinquante dernières années, 20% des enfants et adolescents souffrant d'une maladie maligne ne sont pas guéris avec les traitements actuels.<sup>1</sup> Il faut donc améliorer la survie de ces jeunes patients, mais aussi leur qualité de vie à court et long termes car les séquelles laissées par les traitements peuvent être importantes.

En réponse à ce problème de santé publique, la Commission Européenne a mis en place le règlement européen N°1901/2006. Basé sur des obligations et des mesures incitatives pour les industries pharmaceutiques, il a pour objectif d'améliorer l'accès à des médicaments adaptés et innovants en pédiatrie.

Après avoir décrit la population pédiatrique et ses spécificités, nous analyserons les particularités des cancers chez l'enfant. L'état des lieux de la recherche européenne en oncologie pédiatrique nous amènera à réfléchir sur les contraintes liées au développement de nouveaux médicaments dans ce domaine. Enfin, nous évaluerons l'impact des dispositions récemment mises en place par l'Union Européenne pour inciter au développement de nouveaux médicaments pédiatriques, et proposerons des pistes d'améliorations à ce règlement européen.



## I. Etat des lieux en oncopédiatrie

### 1.1 Définition de la population pédiatrique

En France et dans l'Union Européenne, la population pédiatrique regroupe les patients âgés de moins de 18 ans, c'est-à-dire depuis la naissance (dont les prématurés) jusqu'à l'âge de 17 ans inclus.<sup>2</sup> La population pédiatrique est un groupe hétérogène qui présente de grandes différences. Des tranches d'âges basées sur ces différences ont été définies par la Conférence Internationale d'Harmonisation (ICH) :

- Prématurés et nouveaux nés : de 0 à 27 jours
- Nourrissons : de 1 à 23 mois
- Enfants : de 2 à 11 ans
- Adolescents : de 12 à 18 ans

La population pédiatrique en Europe représente plus de 20% de la population, soit approximativement 100 millions d'enfants et adolescents.<sup>3</sup> Ces enfants forment un groupe de population vulnérable et ils diffèrent des adultes sur le triple plan du développement, de la physiologie et de la psychologie. Ils ne sont pas simplement des « adultes en miniature ».

### 1.2 Le cancer chez l'enfant

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) applique le terme général de « cancer » (ou tumeurs malignes) à un grand groupe de maladies pouvant toucher n'importe quelle partie de l'organisme. Une caractéristique du cancer est la prolifération rapide de cellules anormales qui, au-delà de leur délimitation habituelle, peuvent envahir des parties adjacentes de l'organisme puis essaimer dans d'autres organes. On parle alors de métastases, celles-ci étant la principale cause de décès par cancer.<sup>4</sup>

Le terme de tumeur solide est appliqué lorsque les cellules cancéreuses forment un amas anormal de tissus.<sup>5</sup> Lorsque les cellules cancéreuses ont pour origine des cellules hématopoïétiques, on parle d'hémopathies malignes, telles que les leucémies (prolifération maligne de cellules de la moelle osseuse<sup>6</sup>) ou les lymphomes (prolifération maligne prenant naissance dans le tissu lymphoïde<sup>7</sup>).<sup>8</sup>

Le terme d'oncologie est souvent utilisé au même titre que celui de la cancérologie, bien qu'étymologiquement il ne s'applique qu'aux tumeurs solides.

La cancérologie pédiatrique est une spécialité exercée par des pédiatres hospitaliers prenant en charge le diagnostic, le traitement et le suivi des patients atteints de tumeurs hématologiques et solides malignes. Cette spécialité s'est développée progressivement depuis 1965 en Europe et en Amérique du Nord, puis dans le reste du monde et y compris dans les pays en voie de développement.<sup>9</sup> Ainsi, la volonté de quelques pionniers de prendre en charge une maladie orpheline et généralement mortelle s'est transformée en une surspécialité reconnue.

Les cancers de l'enfant incluent tous les cancers qui sont spécifiques aux enfants (par exemple le néphroblastome) et les autres cancers qui ne sont pas uniquement retrouvés en pédiatrie (par exemple l'ostéosarcome).<sup>10</sup>

### *1.2.1 Epidémiologie du cancer en Europe et en France*

En 2012, L'IARC (International Agency for Research on Cancer) estimait à 3,45 millions le nombre de nouveaux cas de cancer et à 1,75 millions le nombre de morts dus aux cancer en Europe.<sup>11</sup> Selon les données estimées par l'INCa (Institut National du Cancer), le nombre de nouveaux cas de cancer en France cette même année est d'environ 355 000 et le nombre de décès lié au cancer de 148 000.<sup>12</sup> La France se situe parmi les pays européens au plus fort taux d'incidence de cancer, associé à une mortalité par cancer élevée, notamment chez les hommes.<sup>13</sup>

En France, les cancers les plus fréquents sont le cancer de la prostate chez l'homme (56 840 nouveaux cas estimés en 2012) et le cancer du sein chez la femme (48 800 nouveaux cas). Viennent ensuite le cancer colorectal (42 120 nouveaux cas) et le cancer du poumon (39 500 nouveaux cas).<sup>13</sup> Ces 4 pathologies représentent donc à elles seules plus de la moitié des nouveaux cas de cancer diagnostiqués chaque année en France.

Le **tableau 1** ci-après décrit l'âge médian au diagnostic de ces cancers les plus fréquents (en France métropolitaine en 2012).

TABLEAU 1 : AGE MEDIAN AU DIAGNOSTIC DES CANCERS LES PLUS FREQUENTS EN FRANCE METROPOLITAINE EN 2012 <sup>13</sup>

Type de cancer	Age médian au diagnostic en 2012 (ans)	
	Femme	Homme
Sein	63	/
Prostate	/	70
Colorectal	75	71
Poumon	65	66
Tout type de cancer	<b>67</b>	<b>68</b>

Avec une médiane d'âge au diagnostic supérieure à 65 ans, et une incidence qui augmente régulièrement au cours de la vie, le cancer est donc surtout une maladie du sujet âgé.

### 1.2.2 Epidémiologie du cancer pédiatrique

Malgré une forte incidence du cancer dans la population globale européenne, les cancers de l'enfant et de l'adolescent sont des maladies rares. Ils représentent approximativement 1% des cancers, soit 1800 nouveaux cas par an en France et 12 000 nouveaux cas en Europe.<sup>14</sup> En d'autres termes, un enfant sur 500 sera atteint d'un cancer avant l'âge de 15 ans. Cependant, le cancer demeure la première cause de décès par maladie chez l'enfant de plus de un an.<sup>14</sup> Malgré les progrès majeurs réalisés les 40 dernières années, 20% des enfants avec un cancer mourront de leur maladie (soit 2400 enfants en Europe), et 40% des survivants auront des effets indésirables sur le long terme.<sup>15</sup>

- **Incidence des cancers pédiatriques en France chez les enfants de moins de 15 ans**

Les principaux types de cancers observés chez l'enfant diffèrent des principaux types de cancers de l'adulte (cancers du sein, de la prostate, du poumon et colorectal).

Les 3 cancers pédiatriques les plus fréquents sont<sup>13</sup> :

- les leucémies : 29% des cas (dont 80% de leucémies aiguës lymphoblastiques)
- les tumeurs du système nerveux central (SNC) : 24%
- les lymphomes : 11%

Un quart des tumeurs de l'enfant sont des tumeurs embryonnaires quasiment inexistantes chez l'adulte. Ces tumeurs sont constituées de cellules immatures semblables à celles dérivées de l'ébauche embryonnaire (blastème) d'un organe ou d'un tissu. Le suffixe –blastome désigne la plupart d'entre elles : néphroblastome (ou tumeur de Wilms), neuroblastome, rétinoblastome, *etc.*<sup>16</sup>

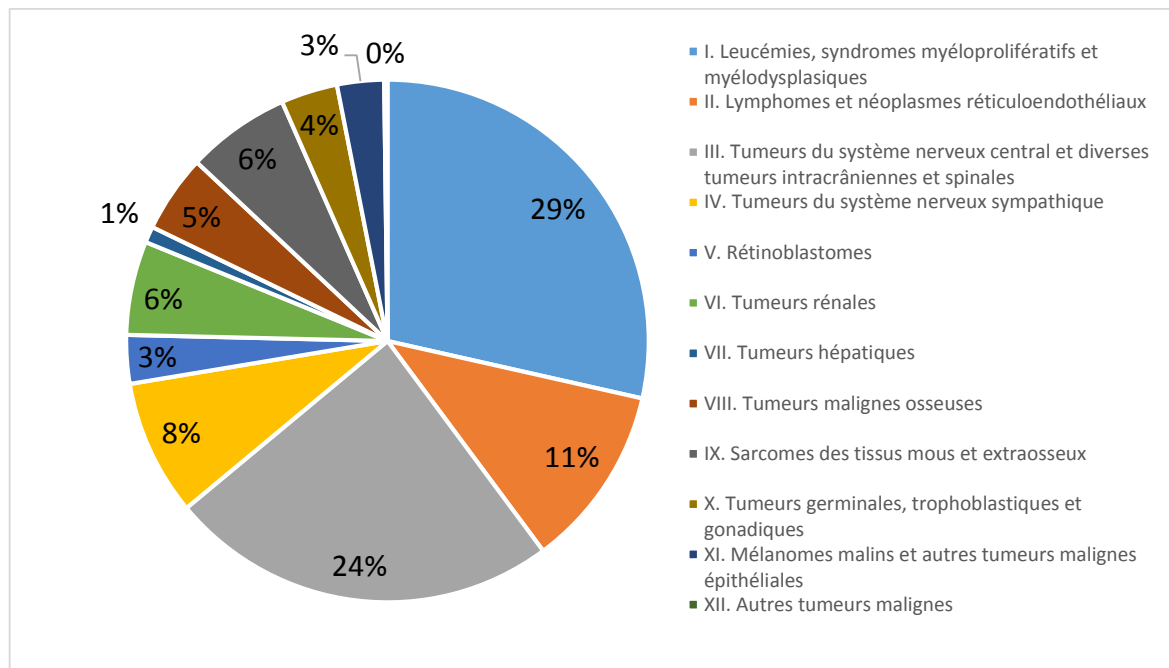
En pédiatrie, un même type histologique peut souvent toucher des sites anatomiques multiples, ce qui rend la classification topographique utilisée chez l'adulte inadaptée chez l'enfant. C'est pourquoi les cancers de l'enfant sont décrits selon une classification spécifique, fondée à la fois sur le type histologique et le site primaire : c'est l' « International Classification of Childhood Cancer » (ICCC).<sup>17</sup>

Le **tableau 2** et la **figure 1** résument la répartition des cancers de l'enfant en France selon les 12 groupes diagnostiques de l'ICCC et l'incidence actualisée sur la période 2006-2010.

TABEAU 2 : INCIDENCE DES CANCERS DE L'ENFANT EN FRANCE METROPOLITAINE, PAR TRANCHE D'AGE ET REPARTITION EN FREQUENCE [2006-2010]<sup>13</sup>

Groupes diagnostiques selon l'ICCC	Effectif moyen annuel	En %	Incidence (par million)				
			< 1 an	1-4 ans	5-9 ans	10-14 ans	0-14 ans
I. Leucémies, syndromes myéloprolifératifs et myélodysplasiques	495	28,5 %	42,0	<b>69,5</b>	37,8	28,2	<b>43,3</b>
II. Lymphomes et néoplasmes réticuloendothéliaux	196	11,3 %	4,4	9,0	15,2	<b>28,0</b>	<b>17,1</b>
III. Tumeurs du système nerveux central et diverses tumeurs intracrâniennes et spinales	418	24,1 %	38,9	<b>43,8</b>	35,6	31,5	<b>36,6</b>
IV. Tumeurs du système nerveux sympathique	146	8,4 %	<b>69,5</b>	23,8	4,2	1,0	<b>12,8</b>
V. Rétinoblastomes	51	3,0 %	<b>28,3</b>	9,2	0,3	0,0	<b>4,5</b>
VI. Tumeurs rénales	101	5,8 %	18,0	<b>21,1</b>	5,3	0,8	<b>8,9</b>
VII. Tumeurs hépatiques	18	1,0 %	<b>6,2</b>	2,8	0,4	0,8	<b>1,6</b>
VIII. Tumeurs malignes osseuses	83	4,8 %	0,3	1,3	7	<b>13,8</b>	<b>7,3</b>
IX. Sarcomes des tissus mous et extraosseux	112	6,4 %	<b>14,4</b>	11,5	8,6	8,5	<b>9,8</b>
X. Tumeurs germinales, trophoblastiques et gonadiques	60	3,5 %	<b>16,5</b>	3,7	2,5	7,0	<b>5,3</b>
XI. Mélanomes malins et autres tumeurs malignes épithéliales	50	2,9 %	1,3	1,6	2,5	<b>9,0</b>	<b>4,4</b>
XII. Autres tumeurs malignes	3	0,2 %	0,5	<b>0,6</b>	0,2	0,0	<b>0,2</b>
Total	1733	100 %	240,2	198	116,9	131,6	<b>151,8</b>

FIGURE 1 : INCIDENCE DES CANCERS DE L'ENFANT EN FRANCE METROPOLITAINE, PAR TRANCHE D'AGE ET REPARTITION EN FREQUENCE [2006-2010]<sup>13</sup>



- **Survie des enfants atteints de cancer en France chez les enfants de moins de 15 ans**

La survie globale des enfants de moins de 15 ans atteints de cancer en France est estimée à 92% à 1 an et à 82% à 5 ans (sur la période 2000-2008).

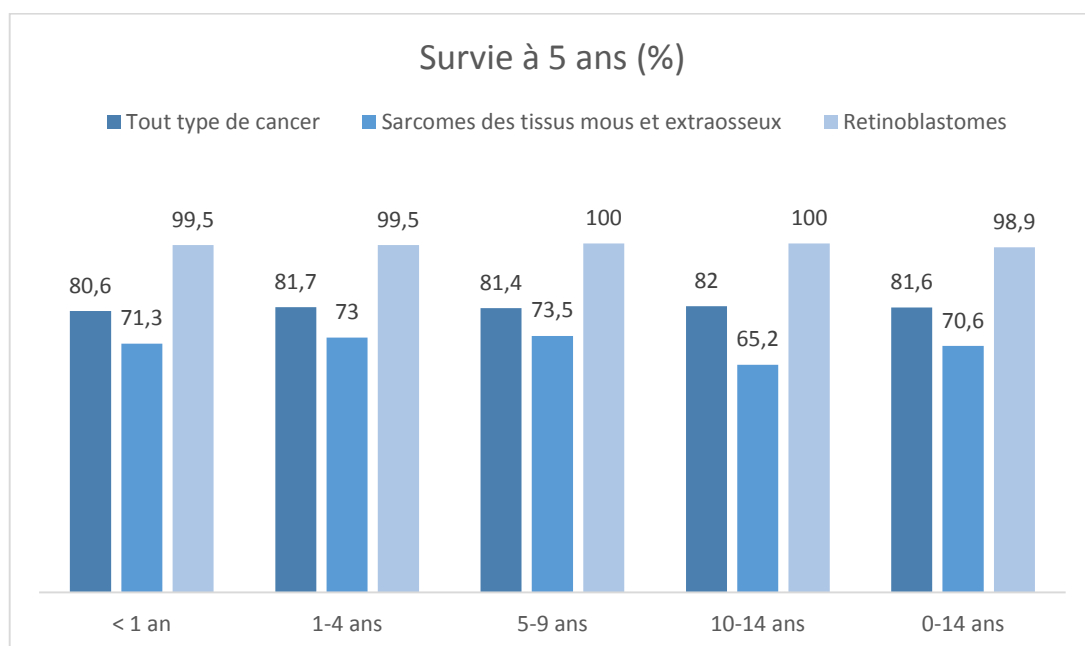
La probabilité de survie varie selon plusieurs facteurs :

- Le **groupe diagnostique** : la survie à 5 ans peut varier de 72% pour certaines tumeurs du SNC ou sarcomes des tissus mous à 99% pour certains rétinoblastomes.
- Le **type histologique** : la survie à 5 ans est de 90% pour les leucémies aiguës lymphoblastiques et de 60% pour les leucémies aiguës myéloblastiques. Pour les tumeurs du SNC, la survie des astrocytomes est de 87%, celle des médulloblastomes est de 65% tandis que celle des gliomes de plus haut grade est de 35%.
- **L'âge** influence la survie, mais de manière différente selon le type de cancer : le pronostic des leucémies et des tumeurs du SNC est nettement plus sombre avant l'âge d'un an (61% et 59 % de survie à 5 ans respectivement), alors que l'inverse est observé pour les neuroblastomes (90% de survie à 5 ans avant l'âge de un an, 77% après).<sup>13</sup>

TABLEAU 3 : TAUX DE SURVIE A 5 ANS DES ENFANTS ATTEINTS D'UN CANCER SUR LA PERIODE 2000-2008 PAR TRANCHE D'AGE<sup>13</sup>

Groupes diagnostiques selon l'ICCC	N	Survie à 5 ans (%)				
		< 1 an	1-4 ans	5-9 ans	10-14 ans	0-14 ans
I. Leucémies, syndromes myéloprolifératifs et myélodysplasiques	4 438	60,6	<b>88,6</b>	87,7	78,4	84,5
II. Lymphomes et néoplasmes réticuloendothéliaux	1 794	91,8	89,7	<b>93,8</b>	93,1	92,8
III. Tumeurs du système nerveux central et diverses tumeurs intracrâniennes et spinales	3 648	59,3	68,6	71,6	<b>79,3</b>	71,9
IV. Tumeurs du système nerveux sympathique	1 270	<b>89,8</b>	65,5	58,8	60,4	74,1
V. Rétinoblastomes	455	99,5	89,2	<b>100</b>	<b>100</b>	98,9
VI. Tumeurs rénales	883	87,0	<b>94,2</b>	92,2	77,3	92,0
VII. Tumeurs hépatiques	1 487	87,2	<b>87,9</b>	71,4	54,0	81,5
VIII. Tumeurs malignes osseuses	742	66,7	65,8	<b>76,0</b>	74,5	74,4
IX. Sarcomes des tissus mous et extraosseux	979	71,3	73,0	89,2	65,2	70,6
X. Tumeurs germinales, trophoblastiques et gonadiques	600	87,6	94,4	<b>95,0</b>	92,7	92,6
XI. Mélanomes malins et autres tumeurs malignes épithéliales	493	<b>95,0</b>	88,6	93,1	92,7	92,6
XII. Autres tumeurs malignes	29	<b>100</b>	75,0	<b>100</b>	57,1	75,7
Total	15 479	80,6	81,7	81,4	82,0	<b>81,6</b>

FIGURE 2 : TAUX DE SURVIE A 5 ANS DES ENFANTS ATTEINTS D'UN CANCER SUR LA PERIODE 2000-2008 PAR TRANCHE D'AGE<sup>13</sup>



- **Mortalité des cancers pédiatriques en France**

Avec 287 décès en 2010, le cancer représente 7% de la mortalité infantile entre 0 et 15 ans, après les affections néonatales (33%), les malformations congénitales (18%), les causes mal définies incluant la mort subite (15%) et les accidents (10%).<sup>13</sup>

Tout comme la survie globale à 5 ans, la mortalité des cancers diffère en fonction de l'âge. En effet, ils représentent la 2<sup>e</sup> cause de décès chez les enfants entre 1 et 14 ans après les accidents (respectivement 22% et 30% des décès<sup>13</sup>). Hors les cancers ne représentent que 1% des décès chez les enfants de moins de 1 an en France.

Les principales localisations cancéreuses responsables de décès sont le système nerveux central (38% des décès par cancers), les leucémies (19%) et les sarcomes des os et des tissus mous (12%).

Grâce aux avancées thérapeutiques et à une meilleure prise en charge, la mortalité pour l'ensemble des cancers pédiatriques diminue régulièrement, passant de 6,7 pour 100 000 en 1980 à 2,5 pour 100 000 en 2010.

- **Les cancers chez les adolescents de 15 à 19 ans**

Le cancer chez l'adolescent constitue une problématique particulière : les types histologiques des cancers survenant dans cette tranche d'âge diffèrent sensiblement de ceux qui se développent chez l'enfant ou l'adulte.

L'incidence des cancers de l'adolescent est supérieure à celle des enfants de moins de 15 ans, avec 219,4 cas par million et par an (152 cas par million chez l'enfant de moins de 15 ans). Toutefois, cette tranche de la population étant réduite, on estime à 800 le nombre de nouveaux cas par an en France chez les jeunes de 15 à 19 ans.<sup>13</sup> Ce faible nombre de cas limite de fait les estimations pour cette tranche d'âge.

**Les cancers les plus fréquents** chez l'adolescent diffèrent de ceux développés chez les moins de 15 ans puisqu'on retrouve :

- les lymphomes hodgkiniens dans 22% des cas
- les leucémies aiguës dans 12% des cas
- les cancers de la thyroïde dans 9% des cas.

Suivent les tumeurs osseuses (8%), des lymphomes malins non hodgkiniens (7%), les tumeurs germinales gonadiques (9%) et les tumeurs du SNC (8%)<sup>13</sup>. Les tumeurs embryonnaires (neuroblastomes, rétinoblastomes, hépatoblastomes) qui prédominent chez l'enfant avant 10 ans sont en revanche très rares après 15 ans.

**La survie**, étudiée sur les cas diagnostiqués de 2000 à 2004, est estimée à 94,5 % à un an et 81,8 % à 5 ans.<sup>13</sup>

Ces taux élevés, légèrement supérieurs à ceux décrits chez l'enfant de moins de 15 ans, s'expliquent par la forte proportion de tumeurs de pronostic favorable dépassant les 90% de survie à 5 ans tels que les carcinomes de la thyroïde, les lymphomes hodgkiniens et certaines tumeurs germinales. De plus, ces tumeurs prédominant chez les filles, leur survie tous cancers confondus est meilleure par rapport à celle des garçons (85,2% *versus* 78,8%).

Les tumeurs de plus mauvais pronostic sont, tout comme chez l'enfant, les leucémies aiguës, les tumeurs osseuses et les tumeurs du SNC, avec une survie à 5 ans toutefois inférieure à celle estimée chez l'enfant plus jeune.

On observe également une amélioration progressive de la survie à 5 ans depuis 25 ans, progressant de 62% pour la période 1978-1982, à 82% pour la période 2000-2004.

Chez l'adolescent, le cancer est la 3<sup>e</sup> cause de mortalité après les accidents de la voie publique et les suicides.<sup>18</sup> En 2009, 117 décès imputables à un cancer ont été observés chez les 15-19 ans au total sur la France, les leucémies et les tumeurs du système nerveux central représentant 45 % des décès.<sup>13</sup>

### *1.2.3 Les spécificités des cancers pédiatriques*

Les cancers de l'enfant diffèrent de ceux de l'adulte par leurs caractéristiques histopathologiques et biologiques. Si certains cancers sont communs à l'enfant et à l'adulte (leucémies, lymphomes, certaines tumeurs cérébrales, sarcomes, tumeurs germinales malignes), d'autres sont spécifiques à l'enfant. On peut ainsi citer le neuroblastome, le néphroblastome et l'hépatoblastome.<sup>14</sup> Au final, la majorité des cancers pédiatriques consistent en des maladies qui affectent uniquement cette population.<sup>10</sup> De plus les cancers pédiatriques sont de nature très diverse : 90% des cancers observés chez l'enfant et l'adolescent sont dus à 60 pathologies différentes.



Il existe des anomalies génétiques spécifiques pour certaines tumeurs pédiatriques, comme l'amplification de l'oncogène N-myc dans les neuroblastomes ou la translocation EWS\_FLI dans les tumeurs d'Ewing.<sup>14</sup> Alors que la grande majorité des tumeurs rares GIST (Tumeur Stromale Gastro-intestinale), présentes chez l'adulte et l'enfant, impliquent des mutations activant KIT ou le PDGFR- $\alpha$ , seulement 15% de ces tumeurs pédiatriques possèdent ces mutations.<sup>19</sup> De la même manière, les astrocytomes anaplasiques chez l'adulte et l'enfant varient grandement dans leurs spécificités génétiques.<sup>19</sup>

Les tumeurs pédiatriques sont le plus souvent de nature indifférenciée ou peu différenciée, avec un potentiel prolifératif élevé qui explique en partie une plus grande sensibilité à la chimiothérapie cytotoxique par rapport aux tumeurs de l'adulte. C'est pourquoi cette classe de médicaments a été utilisée dans presque tous les cancers pédiatriques, jusqu'à atteindre un taux global de guérison de l'ordre de 75%, tous cancers confondus (à comparer à un taux de 25% en 1975).<sup>9,20</sup> Mais nous l'avons vu, ce taux varie fortement en fonction des pathologies et des âges : il existe des différences de survie importantes depuis une médiane de survie de 9 mois pour des enfants atteints d'un certain type de tumeur cérébrale à plus de 95% de guérison dans certains néphroblastomes.<sup>14</sup> Il est important de noter que, si l'on peut parler de guérison dans plus de 2 cas sur 3, les traitements de chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie peuvent laisser des séquelles à vie.

Du fait de ces spécificités, les molécules approuvées pour les cancers de l'adulte ne sont pas toujours efficaces chez l'enfant. De plus, le profil de toxicité peut également se révéler différent entre ces deux populations pour un même médicament.

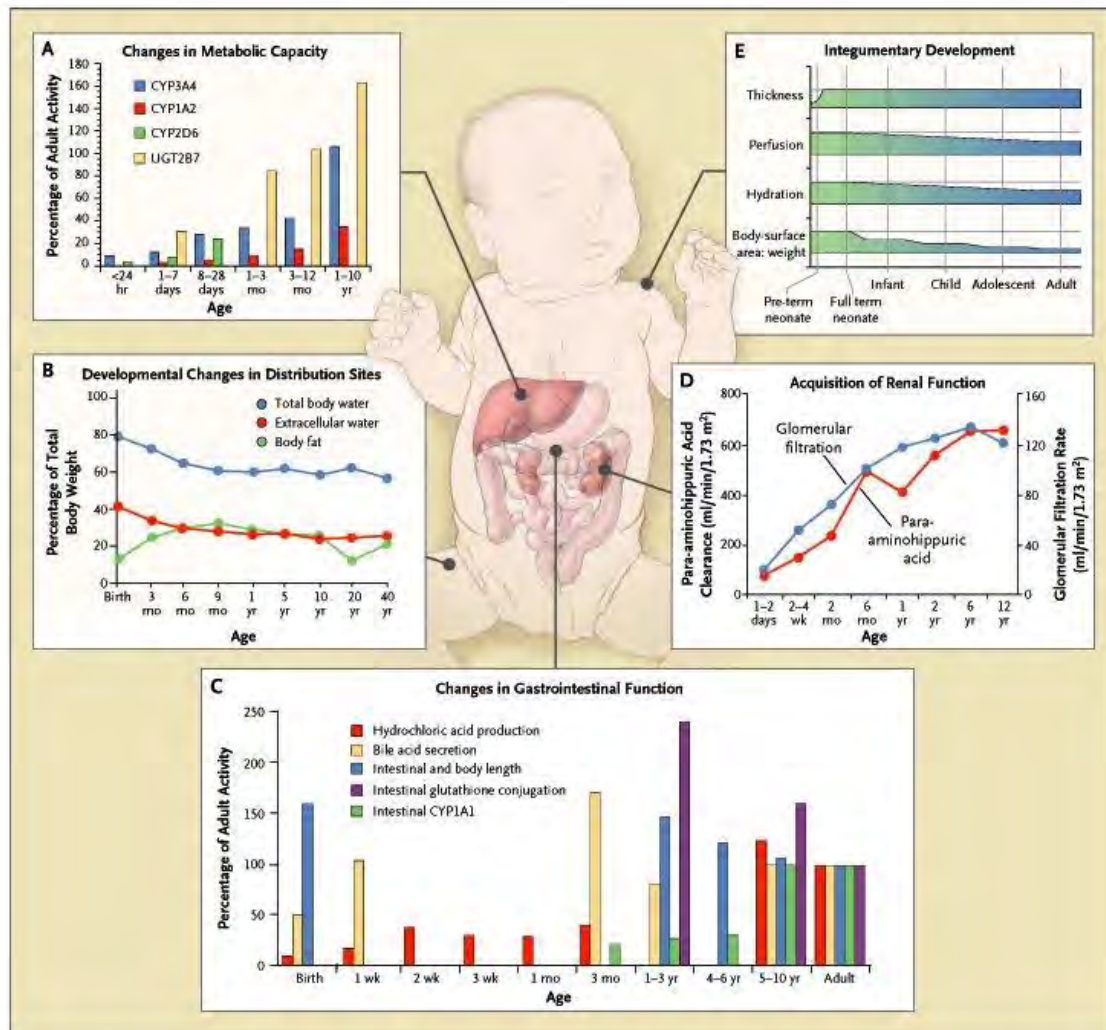
#### *1.2.4 La pharmacocinétique et la pharmacodynamie chez l'enfant*

La croissance humaine n'est pas un processus linéaire : pour établir des thérapies efficaces et sûres d'emploi chez l'enfant, il est indispensable de connaître le rôle de l'ontogénèse (développement d'un organisme depuis sa conception jusqu'à sa forme adulte) sur le devenir et l'action des médicaments. Les données de pharmacocinétique pédiatrique ne peuvent être extrapolées à partir des données recueillies chez l'adulte du fait des différences dans la composition corporelle, mais aussi dans les processus

d'absorption, distribution, métabolisation et d'élimination qui varient fortement de la naissance à l'adolescence.

**La figure 3** ci-après décrit les modifications des facteurs physiologiques influençant les paramètres pharmacocinétiques des médicaments en fonction de l'âge.

FIGURE 3 : MODIFICATIONS DES FACTEURS PHYSIOLOGIQUES INFLUENÇANT LES PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES DES MEDICAMENTS EN FONCTION DE L'AGE<sup>21</sup>



Reproduced with permission from Kearns, Gregory L., et al. "Developmental pharmacology—drug disposition, action, and therapy in infants and children." *New England Journal of Medicine* 349.12 (2003): 1157-1167, Copyright Massachusetts Medical Society.

Grappe A : Modification des capacités métaboliques en fonction de l'âge.

Grappe B : Modification de la composition corporelle en eau totale, eau extracellulaire et graisse en fonction de l'âge.

Grappe C : Changements âge dépendants dans la structure et la fonction du système digestif.

Grappe D : Effets du développement dans le processus de sécrétion tubulaire active, représentée par la clairance de l'acide aminohippurique et le débit de filtration glomérulaire.

Grappe E : Evolution en fonction de l'âge de l'épaisseur, du taux de perfusion et du taux d'hydratation de la peau et du rapport surface corporelle/poids.

- **Absorption**

Un médicament administré par voie extravasculaire va subir plusieurs transformations chimiques, physiques, mécaniques et biologiques avant d'être absorbé. Durant leur développement, les surfaces d'absorption telles que le système digestif, la peau ou les poumons évoluent et peuvent ainsi influencer la biodisponibilité d'un médicament.

Plusieurs modifications liées au développement du **système digestif** peuvent impacter l'absorption orale des médicaments, tels que décrits dans le **graphe C de la figure 3**<sup>21</sup> : les changements du pH affectent la stabilité de la molécule et donc le ratio disponible pour l'absorption, tandis que les modifications de la fonction biliaire influencent l'absorption des molécules lipophiles. De nombreux autres facteurs évoluant au fil de la croissance ont des conséquences sur l'absorption des médicaments : modification du débit sanguin splanchnique, de l'activité des transporteurs d'efflux, des cytochromes (CYP) présents au niveau intestinal (comme le CYP 1A1) ou encore évolution de la flore intestinale.

Nous ne développerons pas les modifications aux niveaux **pulmonaire** et **cutané** car ces voies d'administration ne sont pas utilisées pour les médicaments anticancéreux.

- **Distribution**

Les changements âge-dépendants dans la composition corporelle qui influencent les espaces physiologiques dans lesquels une molécule peut être distribuée sont décrits dans le **graphe B de la figure 3**.

En comparaison aux adultes, les nouveau-nés et les jeunes enfants ont une composition en eau plus importante : un nouveau-né est constitué à 80% d'eau, un adulte d'environ 60% et une personne âgée de 55%. L'eau extracellulaire (constituée de l'eau plasmatisque et de l'eau interstitielle) représente approximativement 40% du poids du nouveau-né, 30% à un an et 20% à 14-15 ans ainsi qu'à l'âge adulte. Or le volume de distribution d'une molécule est lié au volume plasmatisque selon la formule suivante (où  $V_D$  : Volume de distribution ;  $V_P$  : Volume plasmatisque ;  $V_T$  : Volume tissulaire ;  $f_{uP}$  : Fraction libre plasmatisque et  $f_{uT}$  : Fraction libre tissulaire) :

$$V_D = V_P + V_T \left( \frac{f_{uP}}{f_{uT}} \right)$$

On comprend ainsi que des modifications du taux d'eau extracellulaire peuvent influencer ce paramètre.

D'autres facteurs impactent la distribution des molécules dans l'organisme. Le changement dans la composition et le taux de protéines plasmatiques (albumine ou l' $\alpha$ -1-glycoprotéine) peut modifier la distribution des molécules qui y sont fortement liées. En conséquence, la diminution de ces protéines plasmatiques chez le nouveau-né et le nourrisson augmente la fraction libre de ces molécules.

Toujours au niveau plasmatique, la présence d'albumine fœtale (qui a une affinité réduite pour les acides faibles) et une augmentation de la bilirubine et des acides gras, capables de déplacer les substances actives des sites de liaison à l'albumine, peuvent également contribuer à des fractions libres plus importantes de molécules ayant une forte liaison aux protéines plasmatiques chez le nouveau-né.

Enfin, d'autres facteurs évoluant durant l'ontogénèse peuvent également influencer la distribution des molécules : variabilité du flux sanguin, perfusion des organes, perméabilité des membranes cellulaires, débit cardiaque ou pourcentage de tissus adipeux. On peut également noter que chez le nouveau-né, la barrière hémato-encéphalique n'existe pas.

- **Métabolisation**

La maturation retardée des enzymes impliquées dans la métabolisation de certains médicaments peut rentrer en jeu dans la toxicité exacerbée de médicaments chez les très jeunes enfants. Un des exemples le plus connu est celui du « syndrome du bébé gris », pancytopenie provoquée par le chloramphénicol chez le nourrisson.

L'ontogénèse est variable d'une famille de cytochromes à une autre, que ce soit au niveau de l'expression même des protéines ou de leur activité respective. Le **graphe A de la figure 3** illustre le fait que la maturation de la majeure partie des CYP débute dans les jours suivant la naissance pour atteindre, de façon globale, une activité de 30% de l'activité adulte à l'âge d'un mois et de 50% à l'âge d'un an.

L'expression des CYP 450 est fortement modifiée durant le développement. De façon simplifiée, l'ontogénèse de l'expression de ces cytochromes peut se manifester de trois manières :

- par une expression élevée chez le fœtus mais faible ou absente après la naissance (exemple : CYP3A7)
- par une expression dès la période néonatale mais relativement basse dans la période fœtale, (exemples : CYP2D6, CYP2E1)
- par une expression débutant plus tard dans la période néonatale (exemples : CYP1A2, CYP2C, CYP3A4).

On retrouve également cette variabilité d'activité enzymatique pour les enzymes de phase II telles que l'UDP-glycosyltransférase UGT1A1. C'est pourquoi la glucurono-conjugaison du paracétamol est diminuée chez le nouveau-né et le nourrisson par rapport aux adolescents et adultes.

- **Elimination**

La maturation de la fonction rénale, décrite dans le **graphe D de la figure 3**, est un processus dynamique qui commence durant la vie fœtale et qui est achevé dans la petite enfance. Le débit de filtration glomérulaire peut varier de 0.7 ml/min/1.73m<sup>2</sup> chez le prématuré à 3 ml/min/1.73m<sup>2</sup> chez le nouveau-né jusqu'à atteindre sa valeur « adulte » à 8-12 mois. De la même manière, la sécrétion tubulaire est immature à la naissance et atteint ses capacités maximales dans la 1<sup>ère</sup> année de vie.

Globalement, les changements dus au développement de la fonction rénale peuvent modifier de manière importante la clairance plasmatique des molécules éliminées majoritairement par cette voie, ce qui constitue un déterminant essentiel dans le calcul de la dose à administrer.

- **Pharmacodynamie**

Nous avons vu que l'ontogénèse peut interférer avec le devenir du médicament dans l'organisme. Cependant, il existe peu d'informations concernant l'effet du développement sur la pharmacodynamie, c'est à dire sur l'action exercée par le médicament sur l'organisme.

Pourtant, une immaturité des organes cibles chez l'enfant peut entraîner une variabilité pharmacodynamique, due à une variation du nombre de récepteurs ou à une altération de la liaison ligand/récepteur.<sup>22</sup>

En conclusion, le développement de l'organisme entraîne de nombreuses modifications tant sur le plan pharmacocinétique que pharmacodynamique. Ainsi, des modifications des paramètres PK du cyclophosphamide, de la cytarabine, de la doxorubicine, de l'ifosfamide, du méthotrexate et de la vincristine ont été décrites entre l'adulte et l'enfant, mais aussi entre les différentes classes d'âge pédiatrique.<sup>22</sup>

De ce fait, extrapoler les données obtenues à partir des études de pharmacocinétique chez l'adulte n'est pas faisable : des études pédiatriques de pharmacocinétique sont nécessaires.

### 1.3 Les médicaments disponibles en oncopédiatrie

Les stratégies thérapeutiques en oncologie sont complexes. Elles associent la chirurgie, la radiothérapie, et plusieurs classes thérapeutiques :

- La **chimiothérapie cytotoxique** vise à bloquer la division cellulaire en agissant sur la mitose, *via* des agents alkylants (ex : cisplatine), des antimétabolites (ex : 5-Fluoro-Uracile), des antimitotiques (ex : vincristine), *etc.*
- Les **thérapies ciblées** sont spécifiquement dirigées contre une étape du développement de la cellule cancéreuse, *via* des anticorps monoclonaux (ex : bevacizumab), des inhibiteurs de tyrosine kinase (ex : sunitinib), *etc.*
- L'**hormonothérapie** exploite l'effet de certaines hormones stéroïdiennes sur les cancers hormonodépendants ou hormonosensibles (ex : anastrozole)
- Les **soins de support** prennent en charge les conséquences du cancer et des traitements : antidouleurs, antiémétiques, mais aussi soutien psychologique.

#### 1.3.1 *Des progrès majeurs avec des molécules anciennes*

L'utilisation de la chimiothérapie chez l'enfant a commencé dans les années 1960 avec l'administration de cytotoxiques d'abord développés et utilisés chez l'adulte, tels que la vincristine, la mercaptopurine et le méthotrexate.<sup>23</sup>

Les cytotoxiques ne sont pas sélectifs et vont aussi affecter les tissus sains au taux de renouvellement important : la moelle osseuse, les gonades, les cheveux ou les

muqueuses des voies digestives. Leur destruction est responsable d'effets indésirables tels que la myélosuppression, la stérilité, l'apparition de mucites ou d'alopécie. Certains de ces effets peuvent dégrader la qualité de vie voire mettre en jeu le pronostic vital, nécessitant l'arrêt de la chimiothérapie. Pour ces molécules cytotoxiques, la stratégie thérapeutique consiste à atteindre la plus forte dose tolérée, qui est fortement corrélée avec l'activité antitumorale.

Cette stratégie a démontré son efficacité en pédiatrie, où elle a permis d'augmenter la survie globale des cancers les plus chimiosensibles. Ainsi le développement de cures de chimiothérapie courtes et intenses dans le lymphome de Burkitt a permis d'obtenir des taux de guérison de plus de 90%.<sup>20</sup> Entre les années 1970 et 1990, les taux de survie en oncopédiatrie ont régulièrement augmenté grâce à l'arsenal de molécules développées pour les cancers de l'adulte, jusqu'à atteindre un taux de guérison de l'ordre de 75% aujourd'hui.<sup>24</sup>

Cependant, le concept d'éradication tumorale par la chimiothérapie intensive est insuffisant pour les tumeurs de haut risque peu sensibles aux cytotoxiques. De plus, le taux de guérison a lentement évolué ces dernières années, ce qui est majoritairement dû à l'impossibilité d'améliorer les réponses à des médicaments développés dans les années 1950 à 1970 et pour lesquels le concept d'intensification de dose a été poussé à son maximum.<sup>25</sup>

### *1.3.2 De nombreuses informations manquantes*

L'information pédiatrique est manquante pour de nombreux médicaments utilisés en oncologie. Plus de 75% des anticancéreux utilisés en oncopédiatrie sont prescrits hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), c'est-à-dire pour d'autres indications, posologies ou populations que celles pour lequel le médicament a reçu son AMM.<sup>23,24</sup> En effet le plus souvent aucune étude pédiatrique n'a été conduite en amont de leur commercialisation et il existe, comme pour beaucoup d'autres médicaments pédiatriques, des lacunes importantes dans les données officiellement disponibles sur leur utilisation chez l'enfant.

En 2002, l'équipe de Thouvenel a analysé l'information pédiatrique disponible dans le dictionnaire Vidal® pour les médicaments de chimiothérapie cytotoxique.<sup>26</sup> Parmi les 76 produits décrits, 48 étaient utilisés en pratique clinique pour traiter les cancers de l'enfant. Sur ces 48 médicaments, seul 14 présentaient une indication pédiatrique claire. L'enfant était mentionné dans la rubrique posologie de seulement 27 produits, et dans les rubriques mise en garde ou contre-indication de 8 produits. Aucune information pédiatrique n'était disponible pour dix médicaments. Pourtant, pour les molécules mises sur le marché depuis plusieurs années, il existe dans la littérature suffisamment de résultats provenant d'études prospectives pour apporter une information claire sur la tolérance et la pharmacologie chez l'enfant, définir des indications et recommander une posologie.

Ce manque d'information officielle touche particulièrement les tranches les plus jeunes de la population pédiatrique. Des études spécifiques de recherches de dose, dorénavant conduites pour tous les nouveaux médicaments chez l'enfant<sup>26</sup>, ne l'ont pas été pour la grande majorité des cytotoxiques couramment utilisés en pédiatrie.<sup>24</sup> Ainsi le carboplatine, l'étoposide et le cyclophosphamide sont utilisés dans des protocoles de chimiothérapie pour le traitement des nourrissons et des jeunes enfants atteints de nombreux types de tumeurs. Alors que plusieurs études décrivant la pharmacologie clinique et les pharmacocinétiques de ces molécules dans des populations pédiatriques ont déjà été publiées, très peu de ces études se sont intéressées aux nourrissons et aux très jeunes enfants. Comme les paramètres de PK tels que la clairance rénale, le volume de distribution et le taux d'élimination métabolique sont âge-dépendants, il est très probable que les expositions à ces molécules puissent être différentes chez les nourrissons en comparaison avec les enfants plus âgés. Ainsi, le groupe pharmacologie de l'« United Kingdom Children's Cancer Study Group » (UKCCSG) a montré qu'une variation plus large dans l'exposition au carboplatine peut être observée chez les nourrissons, par rapport aux enfants âgés de plus d'un an.<sup>27</sup>



### 1.3.3 Favoriser l'accès aux nouvelles thérapeutiques

Le chemin de l'innovation pharmaceutique est long (12 ans en moyenne) et coûteux (environ 1 milliard d'euros).<sup>28</sup> Sur 10 000 molécules criblées, seules 10 feront l'objet d'un dépôt de brevet, et une seule parviendra à passer toutes les étapes de tests et d'essais cliniques pour devenir un médicament. De plus, la recherche en cancérologie est reconnue pour avoir un très fort taux d'attrition (de nombreuses molécules n'atteindront pas le marché) et réclamer plus de temps par rapport aux autres indications.

L'innovation pharmaceutique se tourne vers des besoins médicaux non ou mal satisfaits et qui répondent à un marché. Malgré un taux de guérison important en oncopédiatrie, le besoin de développer de nouvelles approches thérapeutiques est fort. Certains cancers pédiatriques ont toujours un pronostic sombre (neuroblastomes de stade IV, leucémies de haut risque, tumeurs cérébrales, etc.) et de nombreux traitements entraînent des séquelles sévères à court ou long termes.<sup>24</sup>

Pourtant, parallèlement au fait que l'oncologie soit devenue la 1<sup>ère</sup> aire de développement de molécules chez l'adulte, très peu de nouveaux agents anticancéreux ont été développés chez l'enfant au cours des 10 dernières années.<sup>14,24</sup> Le marché de l'oncopédiatrie a en effet été jugé trop étroit et risqué par les industriels : la population pédiatrique est souvent trop faible pour un retour sur investissement positif, le recrutement est long dans les essais, la population pédiatrique dynamique et évoluant durant le temps pose des problèmes méthodologiques et l'introduction de nouvelles molécules est difficile dans l'arsenal thérapeutique déjà complexe en oncopédiatrie.<sup>29</sup>

Les nouvelles stratégies de développement pour les médicaments anticancéreux dernièrement mis en place par l'industrie pharmaceutique pourraient bénéficier à la recherche pédiatrique. Le développement des technologies à très haut débit dans le domaine de la biologie a permis de décupler les connaissances sur la biologie des cancers et d'identifier certaines altérations moléculaires jouant un rôle majeur dans la croissance des tumeurs et leur capacité à métastaser. Alors que les 1<sup>ères</sup> molécules développées en cancérologie ont été identifiées comme ayant une activité cytotoxique grâce au criblage systématique de millions de substances naturelles ou chimiques au

travers de modèles *in vitro* et *in vivo*, dorénavant la recherche est tournée vers les particularités biologiques des cancers pour connaître et cibler les gènes, les protéines et les voies altérés dans les cellules malignes. Parmi les 1<sup>ères</sup> molécules résultant de cette recherche, on peut citer l'imatinib (Glivec<sup>®</sup>) pour le traitement des leucémies myéloïdes chroniques (ciblant la translocation BCR-ABL) ainsi que le trastuzumab (Herceptin<sup>®</sup>), dans le cancer du sein (anticorps monoclonal ciblant l'amplification du gène HER2-neu). Ces thérapies, dites ciblées, ont montré combien elles pouvaient être efficaces et spécifiques, y compris dans des maladies jusque-là réfractaires à la chimiothérapie. Depuis, une vingtaine de thérapies ciblées a été autorisée pour le traitement de cancers de l'adulte comme le cancer du poumon, du rein, du foie et le mélanome (erlotinib, bevacizumab, sunitinib, etc.). Ces nouveaux médicaments aux mécanismes d'action novateurs ouvrent des perspectives thérapeutiques majeures pour traiter les cancers pédiatriques qui restent réfractaires aux traitements actuels.

Une connaissance approfondie de la biologie des cancers pédiatriques permettrait d'identifier des cibles pertinentes pour le traitement des patients. Cependant, des cibles prioritaires dans le cancer de l'adulte ne le sont pas forcément dans le cancer pédiatrique : il faut donc identifier les nouveaux agents en développement clinique chez l'adulte qui pourraient avoir un mécanisme d'action intéressant chez l'enfant. Mais pour cela, des connaissances plus importantes sur les cibles clés du cancer pédiatrique sont nécessaires.

En conclusion, le développement clinique est primordial en cancérologie pédiatrique, pour permettre le développement de nouvelles molécules innovantes ainsi que pour consolider les traitements existants.

## II. Comment améliorer la recherche clinique en oncopédiatrie ?

La réalisation d'essais internationaux multicentriques incluant un grand nombre de patients est le meilleur moyen d'évaluer l'efficacité et la sécurité de nouveaux traitements. De plus, la publication des résultats de ces essais rend disponible de nouvelles données pour la communauté scientifique, ce qui peut être le point de départ pour de nouveaux essais cliniques et entraîner des progrès scientifiques plus importants.

L'inclusion dans un essai clinique est généralement bénéfique pour les patients, ne serait-ce que par la qualité des soins et le suivi accru qui leur est dispensé durant leur participation. Ce suivi très régulier dans le cadre d'un protocole strict permet de détecter au plus tôt les éventuels effets indésirables, qui peuvent alors être mieux contrôlés par des soins de support ou des adaptations posologiques par rapport à un cadre standard. De même, des examens plus rapprochés dictés par un protocole peuvent permettre de découvrir une récurrence plus précocement et la traiter en conséquence. S'ajoute à cela la possibilité d'une augmentation de l'espérance de vie, voire, plus rarement, d'une rémission, puisque l'essai propose un traitement potentiellement plus efficace qui ne serait pas accessible par ailleurs.

Même s'il est difficile d'évaluer le bénéfice individuel en terme de guérison, il existe indéniablement un bénéfice direct à participer à un essai par l'augmentation de la qualité des soins, et donc de la qualité de vie.

C'est pourquoi la majorité des oncopédiatres pense qu'inclure leurs patients dans un essai clinique permet de leur offrir une meilleure chance de survie et une meilleure qualité de soins. Le taux de participation à des études cliniques est très élevé en oncologie pédiatrique : près de 70% des enfants sont traités dans ce cadre, alors que moins de 10% des patients adultes le sont.<sup>14</sup> Ce chiffre contraste avec la pauvreté de l'information pédiatrique citée plus haut : les médicaments sont évalués chez l'enfant, mais l'information pédiatrique officielle reste pauvre.

## 2.1 Généralités sur la recherche en cancérologie

### 2.1.1 *Les études de phase I*

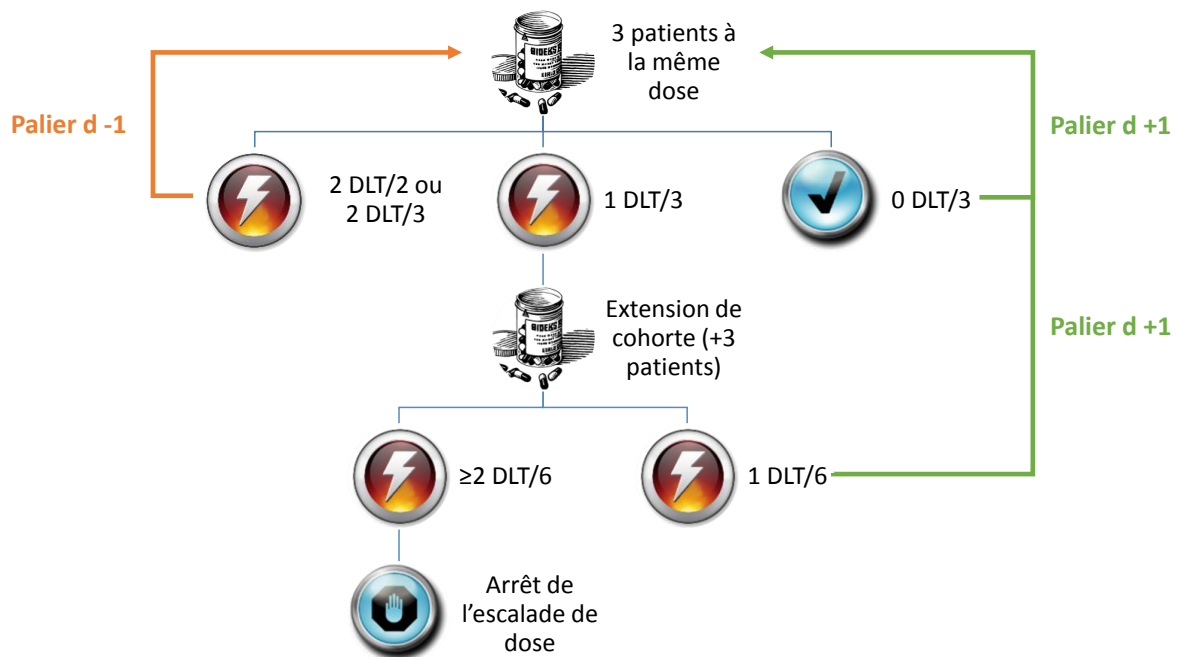
C'est la première fois que le nouveau traitement est administré chez l'être humain, les précédents tests ayant été réalisés chez l'animal lors des études précliniques. L'objectif est d'évaluer la sécurité d'emploi en fonction de la dose et d'établir un premier profil pharmacocinétique et pharmacodynamique. Des preuves précoces d'une activité antitumorale sont également recherchées. Les études de phase I portent non seulement sur des nouveaux médicaments mais aussi sur des nouveaux schémas d'administration ou combinaison de molécules.

En oncologie, ces essais ne sont pas menés sur des volontaires sains mais sur des patients en raison de la gravité de leurs effets indésirables à court et long termes. Les patients inclus dans ces études sont dans une impasse thérapeutique : ils ont épuisé tous les traitements autorisés.

Cette phase permet de déterminer la **Dose Maximale Tolérée** (DMT), la **Dose Recommandée pour la phase II** (RPIID pour « Recommended phase II Dose ») et de rechercher les **Toxicités Dose Limitantes** (DLT). L'objectif est de ne pas exposer des patients à des doses toxiques et d'en exposer le moins possible à des doses inefficaces. Pour cela, on procède généralement en escalade de dose dite « 3+3 », en incluant des groupes de 3 patients par palier de dose (cf. la **figure 4** ci-après). La DMT est caractérisée par la dose pour laquelle on observe 33% de DLT, ce qui correspond à l'apparition d'au moins 2 DLT dans une cohorte de 6 patients.<sup>30</sup>

Cette méthode, bien que simple et robuste, a pour inconvénients de traiter des patients à des doses supposées inefficaces, et d'aboutir à une DMT qui peut être peu précise. C'est pour cela que d'autres schémas sont développés, mais leur mise en œuvre est plus complexe.

FIGURE 4 : SCHEMA D'ESCALADE DE DOSE PAR PALIERS 3+3



La pertinence d'un design 3+3 pour l'évaluation des thérapies ciblées peut être remise en question. En effet ces molécules présentent des profils de sécurité différents des cytotoxiques, avec une prédominance de toxicités non hématologiques.<sup>31</sup> De plus, l'efficacité des thérapies ciblées n'augmente pas forcément avec la dose et l'index thérapeutique peut être plus large.<sup>32</sup> Pour ces thérapeutiques, le terme de dose optimale biologique est parfois préféré à celui de dose maximale tolérée. C'est pourquoi les phases précoces de leur développement sont plus complexes et doivent être adaptées en fonction de la pharmacologie de chaque molécule déterminée en pré-clinique.<sup>30</sup> De plus, la délimitation entre les phases I et II qui existait pour les cytotoxiques est désormais moins stricte : la mesure de l'activité antitumorale est recherchée de plus en plus précocement.

### *2.1.2 Les études de phase II*

Les études de phase II permettent de déterminer si une réponse significative peut être obtenue sur le type un tumeur prédéfini, préciser le profil pharmacocinétique, le profil de toxicité et confirmer la voie d'administration pour évaluer l'intérêt de la poursuite en phase III.

Les patients inclus sont souvent en impasse thérapeutique. Les règles d'arrêt sont définies en cas d'inefficacité (définie par la progression de la maladie) ou de toxicité. La réponse tumorale est évaluée, même si elle n'implique pas nécessairement une amélioration de la survie globale. Pour les tumeurs solides l'évaluation de la progression, la stabilité ou la réduction de la taille de la tumeur se fera par l'application des critères internationaux RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors).

Si la proportion de patients répondeurs est supérieure ou égale à une valeur seuil prédéfinie, le passage en phase III est possible.

### *2.1.3 Les études de phase III*

Elles ont pour objectif de démontrer l'intérêt du médicament expérimental chez les patients, en comparant sa balance bénéfice/risque à celle du traitement de référence, afin d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché. L'objectif est de comparer l'efficacité, la toxicité, les bénéfices en terme de survie ou de survie sans progression de deux ou plusieurs traitements.

Les essais de phase III sont contrôlés, randomisés, multicentriques, internationaux et si possible réalisés en double aveugle.

### *2.1.4 Les études de phase IV*

Ces essais sont réalisés après la mise sur le marché du médicament et ont pour objectif principal la pharmacovigilance. Ils permettent aussi d'affiner le maniement du médicament (dans des populations particulières, ou associé à des médicaments exclus des essais précédents).

## 2.2 Méthodologie des essais pédiatriques

### 2.2.1 *Etat des lieux de la recherche oncopédiatrique en Europe*

La mise en œuvre d'essais cliniques chez les enfants atteints de cancer s'est longtemps heurtée à la peur d'évaluer de nouveaux médicaments potentiellement toxiques chez des enfants vulnérables. Pendant les années 60, les enfants avec une leucémie étaient uniquement traités avec des antibiotiques, entraînant une issue rapidement fatale.<sup>33</sup> Malgré des résultats encourageants aux Etats-Unis, les autorités de santé étaient réticentes à autoriser le traitement par des molécules expérimentales à haute dose. Elles pensaient que les parents et équipes soignantes auraient rejeté les essais de protocoles intensifs de chimiothérapie, d'autant plus que beaucoup de pédiatres et hématologues considéraient à l'époque qu'ils n'étaient pas justifiés.

La sensibilisation des professionnels de santé et des familles aux essais cliniques, les évolutions de la réglementation et la professionnalisation de la recherche clinique ont depuis fait énormément évoluer les mentalités : aujourd'hui, plus de 70% des enfants qui sont diagnostiqués avec un cancer entrent dans un essai clinique dans la majorité des pays occidentaux.<sup>33</sup>

En 2014, le registre Européen des essais cliniques recensait plus de 800 essais pédiatriques en oncologie chez les moins de 18 ans, dont 202 en cours.<sup>34</sup> Ce chiffre qui peut sembler élevé est toutefois à comparer avec les 4741 essais recensés chez l'adulte, dont plus de 3700 en cours.<sup>35</sup>

Contrairement aux essais chez l'adulte, les essais pédiatriques portent principalement sur l'évaluation de stratégies thérapeutiques plutôt que sur le développement de nouveaux médicaments. Les études non interventionnelles (définition de la Directive Européenne 2001/20/CE<sup>36</sup>) sont les plus fréquentes. Les essais randomisés de phase III sont relativement peu nombreux, du fait de la rareté de la pathologie cancéreuse pédiatrique, requérant un recrutement multicentrique sur des longues durées souvent supérieures à 5 ans. Quant aux études de phase I et II portant sur de nouveaux médicaments ou de nouvelles associations, elles correspondent à une proportion faible de patients, puisqu'elles ne s'adressent qu'aux situations d'échec thérapeutique. Enfin, des «enquêtes de pratique» ou «enquêtes de cohortes» évaluant les séquelles à long terme sont régulièrement mises en place.

Dans la pratique quotidienne des essais pédiatriques, des aménagements doivent être réalisés pour prendre en compte les spécificités inhérentes à cette population, tant sur le plan éthique, physiologique ou logistique.

### *2.2.2 Les études de pharmacocinétique*

Les caractéristiques pharmacocinétiques déterminent l'exposition au médicament anticancéreux, et donc à ses effets thérapeutiques et toxiques. La connaissance des paramètres PK des médicaments cytotoxiques est primordiale pour ces molécules de faible index thérapeutique, démontrant un lien direct entre l'exposition et la réponse pharmacologique et avec une forte variabilité interindividuelle. Le « Therapeutic Drug Monitoring » effectué après de hautes doses de méthotrexate est un exemple bien connu de l'application des connaissances PK dans le soin de routine : si 48h après son administration la concentration de méthotrexate indique un haut risque de toxicité, la sauvegarde par l'acide folique sera intensifiée.<sup>22</sup>

Nous l'avons vu, la croissance n'est pas une variable linéaire : les données pharmacocinétiques ne peuvent pas être simplement extrapolées à partir de celles obtenues chez l'adulte. L'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination des médicaments peut différer entre les différentes classes d'âge, confirmant la nécessité d'études de PK en pédiatrie. Des différences de pharmacocinétique entre la population adulte et pédiatrique ont été décrites pour la bléomycine, le cyclophosphamide, la cytarabine, la doxorubicine, l'ifosfamide, le méthotrexate et la vincristine mais aussi entre les différentes classes d'âge pédiatriques.<sup>22</sup> Les paramètres PK d'une même molécule peuvent donc varier non seulement entre les populations adulte et pédiatrique, mais également au sein même de la population pédiatrique.

La mise en œuvre d'études de PK chez l'enfant n'est pas aisée du fait des nombreux prélèvements sanguins qu'elles impliquent. Le volume de sang disponible chez un enfant est beaucoup plus faible que chez l'adulte, et des prises de sang trop rapprochées peuvent dégrader la qualité de vie du patient. Si nous prenons l'exemple extrême du nouveau-né, son volume sanguin n'est que de 80ml/kg : il est donc impossible de prélever le volume utilisé en routine pour un dosage sanguin (de 2 à



plusieurs millilitres). C'est pourquoi le nombre de prélèvements et les volumes prélevés doivent être justifiés dans les protocoles d'étude.

Plusieurs approches ont été développées pour diminuer le volume prélevé et le nombre de prises de sang :

- En couplant dès que possible la collection d'échantillons sanguins de routine (pour la numération formule sanguine par exemple) avec les prélèvements de pharmacocinétique
- En utilisant la méthode de pharmacocinétique de population afin de diminuer le nombre d'échantillons à obtenir de chaque patient. Cette méthode qui modélise la variabilité inter-individuelle des paramètres PK nécessite un plus grand nombre de patients, mais le nombre de prélèvements par patient peut être faible. En effet l'information provenant de la population compense le peu d'information pour un individu donné
- En utilisant des méthodes sensibles de microanalyse pour la quantification de la molécule ou de ses métabolites, permettant de diminuer le volume requis par échantillon
- En faisant appel à des laboratoires qui ont de l'expérience dans la manipulation de faibles volumes sanguins
- En formant le personnel qui effectue les prélèvements afin qu'il connaisse bien les volumes minimaux nécessaires.

En oncologie, les études de pharmacocinétique sont le plus souvent réalisées sur les patients inclus dans les études de phase I.

### *2.2.3 Les études de phase I*

Le développement clinique pédiatrique suit généralement le même schéma que chez l'adulte : des phases I sont menées pour identifier la dose optimale nécessaire à l'évaluation de l'efficacité en phase II puis phase III.

Les études de phase I pédiatriques présentent cependant plusieurs spécificités :

- Le profil de toxicité, la DMT, la RPIID et les paramètres PK sont généralement déjà connus dans la population adulte. En effet les phases I pédiatriques

débutent le plus souvent après que les données de phase I, II, voire III soient disponibles chez l'adulte

- La population à inclure est très hétérogène en termes d'âge, ce qui augmente la variabilité inter-individuelle
- Les parents doivent consentir à ce que leur enfant participe à une étude dont l'objectif principal est l'évaluation de la toxicité et de la dose optimale à administrer.

Nous allons décrire ci-dessous les principales caractéristiques des études de phase I chez l'enfant dans le cadre de l'évaluation de chimiothérapie cytotoxique. Il est à noter que certaines de ces caractéristiques peuvent être différentes dans le cadre de l'évaluation de thérapies ciblées.

**L'objectif principal** en pédiatrie est le même que chez l'adulte : définir la Dose Maximale Tolérée d'un médicament, ou d'une association médicamenteuse, et définir la dose recommandée pour la phase II.

**Les objectifs secondaires** sont l'évaluation de la toxicité, des paramètres PK et une première évaluation de la réponse tumorale. Pour définir l'intensité de chaque événement indésirable (EI) de manière homogène dans tous les essais, les protocoles d'études se réfèrent au NCI-CTCAE (National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events).

**Les critères d'inclusions** des patients sont stricts, en voici quelques exemples :

- Age : inférieur à 18 ans
- Cancer en rechute ou réfractaire aux traitements conventionnels, quel que soit l'étiologie
- Durée de vie estimée supérieure à 6 mois
- Etat général préservé
- Plaquettes  $> 150\ 000/\text{mm}^3$  et polynucléaires neutrophiles  $> 1000/\text{mm}^3$
- Fonction hépatique préservée, c'est-à-dire inférieure à un grade 2 selon la classification CTCAE
- Fonction rénale préservée (inférieure à un grade 2)
- La dernière chimiothérapie doit dater de plus de 3-4 semaines (6 semaines pour les nitrosourées à la demi-vie longue)

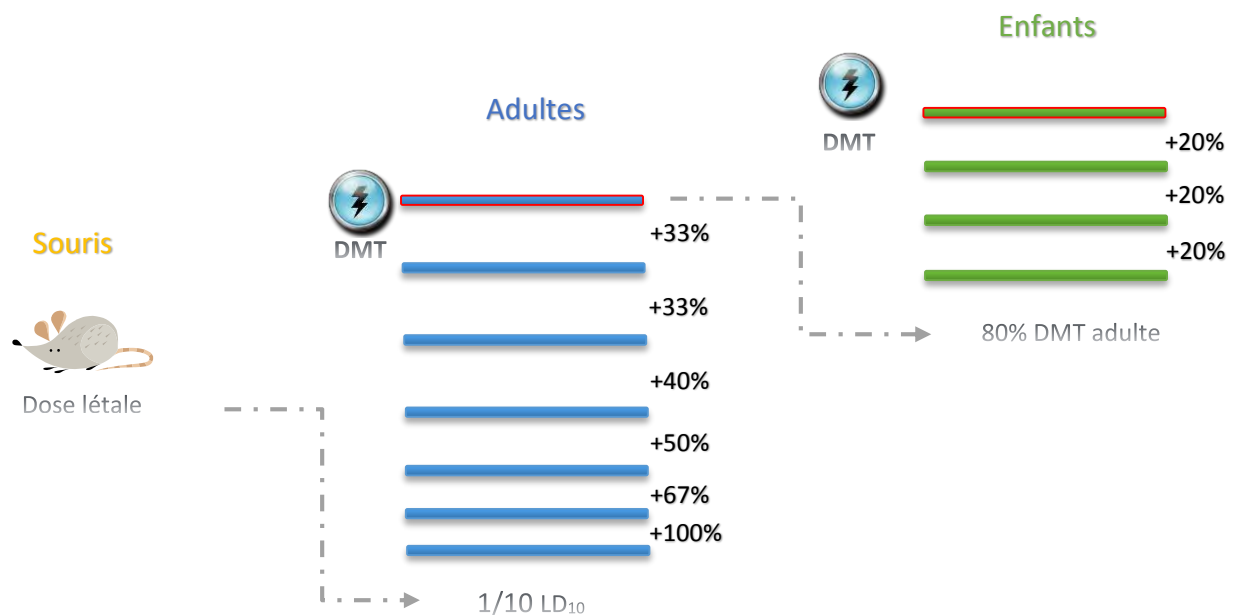
- La notice d'information et de consentement éclairé doit être signée par les représentants légaux de l'enfant (généralement les deux parents) et l'assentiment de l'enfant doit être obtenu.

**Le plan de traitement** suit généralement un schéma d'escalade de dose 3+3. Contrairement aux études de phase I chez l'adulte, la dose initiale n'est pas calculée à partir des données précliniques mais tient compte de la dose recommandée chez l'adulte. Les enfants inclus au premier palier de dose reçoivent en général 80% de la dose recommandée chez l'adulte.<sup>37</sup> Une étude comparant la conduite d'essais pédiatriques de phase I sur des cytotoxiques par rapport aux essais correspondants chez l'adulte a conclu que la DMT chez l'enfant se situait entre 80% et 160% de la DMT établie chez l'adulte dans 80% des essais.<sup>38</sup>

Chaque cohorte est constituée de 3 à 6 patients, l'escalade de dose étant réalisée en fonction des toxicités évaluées après un cycle de traitement. Si les toxicités sont acceptables, le passage peut se faire au palier de dose suivant, dont la dose est généralement augmentée de 20% par rapport au palier précédent.

De manière générale, le traitement de chaque patient continue jusqu'à progression de la maladie ou refus du patient ou de ses parents de continuer l'étude. Les essais de phase I incluent en médiane 30 enfants et explorent 4 paliers de dose.<sup>3</sup>

FIGURE 5 : ESCALADE DE DOSE ADULTE/ENFANT



La définition de chaque **Toxicité Dose Limitante** est précisément décrite dans le protocole d'étude. Elles peuvent être hématologiques (par exemple polynucléaires neutrophiles  $<500/\text{mm}^3$  pendant plus de 7 jours, plaquettes  $<50\ 000/\text{mm}^3$  pendant plus de 7 jours) ou non hématologiques (exemples : nausées et vomissements de grade 3 malgré un traitement approprié, élévation des ASAT/ALAT de grade 3 sur une période donnée).

Comme chez l'adulte, **la Dose Maximale Tolérée** est définie comme étant le niveau de dose pour lequel au minimum 2 patients ont présenté une DLT dans une cohorte de 6 patients. Le niveau de dose immédiatement inférieur sera la dose recommandée pour la phase II.

Lors des études de phase I chez l'adulte de nombreuses données sont recueillies : le schéma thérapeutique optimal, le profil de toxicité de la molécule, les soins de support adaptés au traitement, l'incidence des toxicités, les relations dose effet, et les données PK et PD. Pourtant, seule la DMT de l'adulte est utilisée pour déterminer la dose de départ de l'étude pédiatrique (qui est égale à 80% de la DMT de l'adulte). La majorité des données adultes ne sont donc pas prises en compte. De plus, le design 3 + 3 n'a pas de « mémoire », et l'escalade de dose se fait « en aveugle », car elle ne prend pas en compte toutes les données recueillies lors des précédents paliers (contrairement à la méthode CRM « Continual Reassessment Method »). Plusieurs équipes de recherche travaillent donc à mettre en œuvre de nouvelles méthodologies pour l'évaluation de la dose optimale chez l'enfant.<sup>39,40,41,42</sup>

En conclusion, même si les études de phase I pédiatriques suivent le même schéma que celles réalisées chez l'adulte, elles présentent la spécificité d'être réalisées après que de nombreuses connaissances aient été accumulées dans la population adulte. D'autre part, la population pédiatrique est hétérogène en termes d'âge et de maturation des organes, ce qui amplifie la variabilité inter-individuelle.

### 2.3 Peu de patients, beaucoup de molécules

Les essais de phase III comparent le meilleur traitement disponible (groupe standard) à un groupe expérimental évaluant une modification de ce traitement : ajout d'une nouvelle molécule, modification du protocole de chimiothérapie, nouvelle technique de chirurgie ou d'imagerie, *etc.* Ces essais sont conçus pour tester l'hypothèse selon laquelle le nouveau protocole testé est plus efficace, ou autant efficace mais avec une meilleure qualité de vie.

Selon la définition Européenne, chaque cancer pédiatrique est une maladie rare puisque touchant moins de 5 personnes sur 10 000.<sup>43</sup> Pour la plupart des essais en oncologie pédiatrique le nombre de participants à recruter est proportionnellement très élevé par rapport au nombre d'enfants diagnostiqués. Le **tableau 4** ci-dessous récapitule l'incidence et la mortalité annuelle attendues dans un pays européen de taille moyenne en fonction du type de cancer pédiatrique.

TABEAU 4 : NOMBRE ESTIME DE NOUVEAUX CAS ET DE DECES POUR LES PRINCIPAUX TYPES DE CANCERS DIAGNOSTIQUES AVANT L'AGE DE 15 ANS DANS UN PAYS EUROPEEN DE 60 MILLIONS D'HABITANTS <sup>33</sup>

	Nombre de cas attendus par an	Nombre de décès attendus par an
<b>Leucémie aiguë lymphoblastique</b>	372	71
<b>Leucémie myéloïde aiguë</b>	69	26
<b>Lymphome Hodgkinien</b>	58	<2
<b>Lymphome non Hodgkinien</b>	82	16
<b>Astrocytome</b>	155	33
<b>Neuroblastome</b>	89	38
<b>Rétinoblastome</b>	43	2
<b>Tumeurs rénales</b>	81	13
<b>Hépatoblastome</b>	11	3
<b>Ostéosarcome</b>	31	10
<b>Sarcome d'Ewing</b>	22	6
<b>Rhabdomyosarcome</b>	55	17
<b>Tumeurs germinales</b>	31	2

Pour la majorité des cancers le nombre de cas attendus par an est inférieur à 100, ce qui rend impossible la réalisation d'une étude de phase III uniquement au niveau national. Le nombre de sujets nécessaires pour un essai clinique est lié à la différence

à mettre en évidence pour le critère principal de l'étude ; plus la différence est faible, plus le nombre de sujets nécessaires sera important. Ce nombre peut ainsi atteindre des milliers de patients lorsque l'étude est conçue pour détecter moins de 10% d'augmentation dans la survie sans événement, comme décrit dans le **tableau 5** ci-dessous.

TABLEAU 5 : NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRES EN FONCTION DU TAUX DE SURVIE SANS RECIDIVE A 5 ANS DANS DES ESSAIS DE SUPERIORITE ET DE NON INFERIORITE COMPARANT DEUX GROUPES PARALLELES (RATIO 1:1) <sup>33</sup>

Survie sans récurrence à 5 ans (%)	Différence ciblée dans le taux de survie sans récurrence à 5 ans (%)*	Nombre total de sujets nécessaires
25	+20	167
25	+15	280
60	+10	711
60	+5	2897
90	-4	2077
90	-3	3554

\* Différence à mettre en évidence dans le taux de survie sans récurrence à 5 ans, basée sur le test du log rank (test unilatéral, puissance 80% et risque  $\alpha=0.025$ )

### 2.3.1 Développer le travail en réseaux européens

Nous l'avons vu, l'industrie pharmaceutique a été peu encline à réaliser des essais pédiatriques. Ce sont donc des équipes académiques qui ont mené la majorité de ces essais.

Depuis les années 1970 de nombreux pays ont développé des groupes académiques nationaux, spécialisés par types de cancer, afin de concevoir et conduire des essais cliniques en oncopédiatrie. Mais les essais réalisés par des groupes coopérateurs et des hôpitaux pédiatriques ne peuvent évaluer que des médicaments déjà sur le marché pour une population adulte. En conséquence, l'accès aux nouvelles thérapeutiques est souvent retardé en pédiatrie. De plus, même si les traitements standards et recommandations pour l'utilisation d'anticancéreux chez l'enfant (dose, schéma d'administration, profil de sécurité, efficacité, pharmacocinétique) ont été établis par la communauté oncopédiatrique grâce à ces études, ces informations ne sont pas implémentées dans les RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit,

document accompagnant l'AMM et précisant la dénomination, les indications, les effets indésirables, *etc.*).<sup>24</sup>

Même pour le plus commun des cancers de l'enfant, la participation de plusieurs pays est nécessaire pour recruter un nombre suffisant de patients dans un laps de temps raisonnable (généralement 5 ans d'inclusions). Réaliser des essais pédiatriques européens de promotion académique n'est pas aisé : le temps nécessaire pour monter des essais internationaux à travers des spécificités linguistiques et culturelles peut être long et des difficultés existent aux niveaux réglementaire et administratif. Les promoteurs peuvent également se heurter à la communauté oncopédiatrique qui peut avoir, en fonction des pays, des définitions différentes du traitement à administrer dans le bras standard par rapport à celle proposée par le protocole. Enfin, il peut être difficile d'assurer la qualité des données cliniques en travaillant au travers de frontières culturelles, légales et linguistiques sans avoir les moyens financiers et humains de l'industrie pharmaceutique.

En 1995, une collaboration a été mise en place entre la Société Française d'Oncologie Pédiatrique (SFOP) et l'United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG) qui représentaient à eux deux 20 centres d'oncologie pédiatrique. Entre 1995 et 2003, 17 essais de phase précoce (I et II) issus de ce partenariat ont évalué 10 médicaments et recrutés 559 enfants et adolescents.<sup>44</sup> Suite à l'intérêt porté par d'autres groupes européens dans la mise en œuvre d'essais précoces, et en prévision de la nouvelle réglementation européenne encourageant les essais pédiatriques (que nous détaillerons dans le chapitre III), le réseau européen « The Innovative Therapies for Children with Cancer » (ITCC) est né en 2003. Aujourd'hui, ce réseau rassemble plus de 40 centres accrédités pour la recherche clinique dans 10 pays européens (*cf. figure 6*).<sup>45</sup> Son objectif est le développement de nouvelles thérapies pour le traitement des cancers pédiatriques, en coopération avec les autorités de santé, les industriels pharmaceutiques, les patients et leur famille.

FIGURE 6 : CENTRES PARTICIPANTS A L'ITCC <sup>46</sup>



Pour les cancers rares ou pour des sous-groupes spécifiques, la coopération internationale est souvent le seul moyen de produire des preuves scientifiques solides et donc d'améliorer les pratiques cliniques. La mise en place de ces réseaux spécialisés a ainsi permis d'atteindre un taux de recrutement important et d'aboutir à des consensus internationaux concernant les protocoles de traitement.

La combinaison d'une faible incidence de la maladie et de traitements efficaces en 1<sup>ère</sup> ligne fait que très peu d'enfants sont éligibles pour évaluer les nouvelles thérapies en phases précoces. Et ceux qui le sont ont généralement reçu plusieurs lignes de traitement et présentent une maladie hautement résistante. Pour les phases III, la population incluable est plus large puisque les essais peuvent être proposés d'emblée à des patients naïfs de tout traitement. Mais ces essais nécessitent un grand nombre de patients et un recrutement européen pour avoir une puissance suffisante.

Au vu du nombre de molécules en développement et du nombre de patients disponibles, un essai randomisé de phase III n'est pas réalisable pour chaque molécule d'intérêt. En effet, il y a plus de 500 nouvelles molécules en cours



d'évaluation chaque année en oncologie, avec un taux d'attrition élevé : seul 5% de celles en développement clinique seront éventuellement mises sur le marché.<sup>24,47</sup>

Dans le contexte du développement croissant des molécules en oncologie, l'objectif clé pour tous les intervenants (oncopédiatres, patients et leur famille, industries pharmaceutiques et autorités de santé) est alors de sélectionner les composés qui doivent être étudiés en pédiatrie. Cette priorisation nécessite une connaissance approfondie de la tumeur pédiatrique et des mécanismes d'action des molécules développées, qui peuvent être apportées par le développement des biomarqueurs et de modèles précliniques pédiatriques.

### *2.3.2 Développer les biomarqueurs en pédiatrie*

Les connaissances sur les mécanismes moléculaires impliqués dans l'ontogénèse s'affinent de plus en plus. En conséquence, chaque cancer se révèle être en réalité constitué de sous-groupes caractérisés par des profils moléculaires spécifiques, et associés à des profils de survie différents.

En oncologie, les biomarqueurs sont des molécules ou des protéines surexprimées ou anormalement absentes dans certains types de tumeurs. Ces marqueurs peuvent être prédictifs d'une réponse positive à une thérapie ciblée ou encore de l'évolution d'une tumeur et de sa sévérité. La recherche de biomarqueurs a donc pour objectif de pouvoir sélectionner des groupes de patients pouvant réellement bénéficier d'un traitement donné.

Par exemple, la leucémie aigue lymphoblastique (LAL) peut être subdivisée en sous-groupes différents en fonction de la présence ou non du chromosome de Philadelphie, translocation réciproque des chromosomes 9 et 22 [t(9 ;22)(q34 ;q11)] qui crée le gène de fusion BCR-ABL. La protéine BCR-ABL ainsi exprimée possède une activité tyrosine kinase anormale car constitutivement active, à l'origine de la leucémie. La LAL exprimant le chromosome de Philadelphie (LAL Ph+) est une maladie orpheline (55 à 91 nouveaux cas par an en France) correspondant à un sous type de LAL de sévérité importante associé à un pronostic défavorable.<sup>48</sup> Malgré la rareté de la pathologie, un traitement a été développé chez l'adulte puis en pédiatrie : il s'agit de l'imatinib

(Glivec®), un inhibiteur de protéine tyrosine kinase agissant notamment sur la tyrosine kinase BCR-ABL.

Cette « approche de biomarqueurs » se développe fortement, et permet de mieux cibler la population à inclure dans les essais.

### 2.3.3 Développer les modèles précliniques pédiatriques

Pour sélectionner les molécules ayant une activité antitumorale, des modèles *in vivo* ont été développés chez la souris. Ils consistent à réaliser une greffe de tumeur de ou cellules tumorales humaines sur des souris immunodéprimées afin de prédire au mieux la pharmacologie de la molécule chez l'humain.<sup>49</sup>

Cependant, ces modèles ont montré leurs limites. Même si la tumeur greffée est d'origine humaine, la biologie de la souris reste différente de celle de l'humain.<sup>50</sup> Outre le fait qu'une xéno greffe ne peut restituer toutes les interactions moléculaires du cancer, ni refléter l'hétérogénéité clinique de chaque type de cancer, des différences de tolérance existent entre les espèces. La souris tolérant de plus fortes doses que celles supportées par les patients, les cellules cancéreuses implantées sont soumises à de plus fortes doses qu'en clinique et entraînent une surestimation de l'effet antitumoral.<sup>51</sup> Malgré ces limitations, il a été démontré que l'utilisation d'un panel de xéno greffes de tumeur, mimant l'hétérogénéité du cancer, augmente la probabilité d'une prédiction correcte de l'activité clinique d'une molécule.<sup>52</sup>

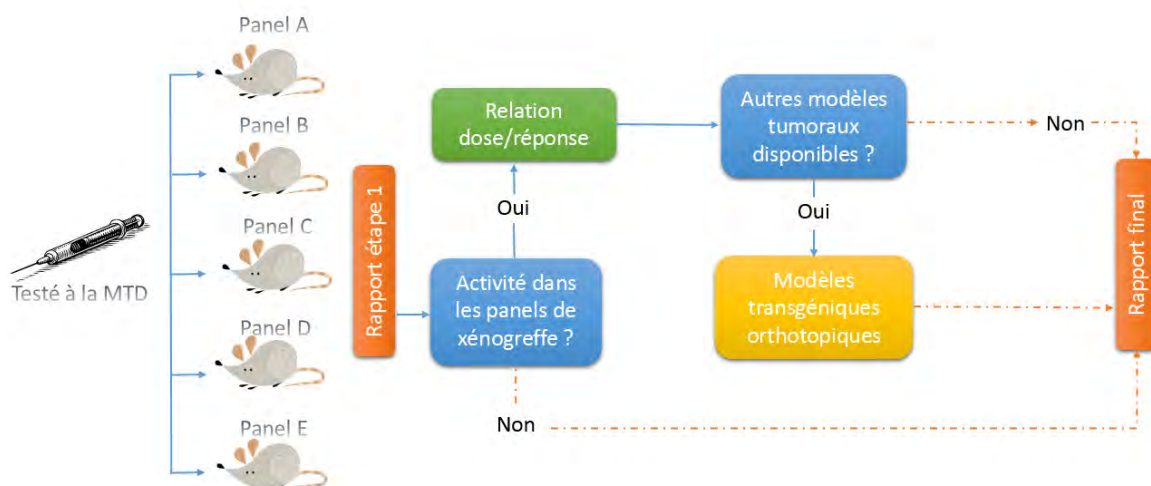
Du fait de la rareté des cancers pédiatriques, peu de modèles précliniques ont été développés. En conséquence, nombre d'essais de phase I sont conduits avec des données précliniques pédiatriques limitées ou inexistantes.<sup>53</sup> Pourtant des méthodes prédictives non-cliniques peuvent contribuer à prioriser les molécules pour l'évaluation en oncopédiatrie. C'est pourquoi le National Cancer Institute développe des modèles précliniques de xéno greffes pédiatriques.

Le « Pediatric Oncology Preclinical Protein and Tissue Array Project » (POPP-TAP) est issu de la collaboration entre le NCI et Children Oncology Group.<sup>51</sup> Ce projet a permis de décrire les caractéristiques moléculaires des lignées tumorales utilisées pour les xéno greffes des cancers pédiatriques les plus fréquents. Ces caractéristiques

moléculaires des lignées tumorales pédiatriques ont mis en évidence de nouvelles cibles thérapeutiques. En 2007, un total de 75 xénogreffes représentant 8 types tumoraux avait été collecté par ce programme.<sup>51</sup> Au cours de cette étude, quelques xénogreffes ont été identifiées comme n'étant pas représentatives des tumeurs primaires (leur profil d'ARNm ne correspondait pas à la signature caractéristique de la tumeur primaire) et ces lignées ont donc été exclues des futurs tests précliniques.

Les xénogreffes « validées » par le POPP-TAP ont ensuite été utilisées dans le « Pediatric Preclinical Testing Program » (PPTP) du NCI mené par Peter J. Houghton.<sup>54</sup> L'objectif de ce programme est d'identifier les molécules en phase I chez l'adulte qui pourront présenter une activité antitumorale en pédiatrie. Pour cela, elles sont évaluées dans des panels de xénogreffes de tumeurs pédiatriques, selon le schéma décisionnel ci-dessous :

FIGURE 7 : LE PEDIATRIC PRECLINICAL TESTING PROGRAM <sup>53</sup>



Les nouvelles molécules sont d'abord évaluées à leur dose maximale tolérée dans des panels de xénogreffes. Celles qui démontrent une activité significative peuvent alors être évaluées dans la 2<sup>e</sup> étape du programme qui consiste à établir une relation dose/réponse dans les modèles tumoraux sensibles à la molécule. La molécule peut également être testée dans des modèles orthotopiques (greffe de cellules ou de tissu cancéreux réalisée sur un site correspondant à celui de la tumeur d'origine) et/ou transgéniques (modèles génétiquement modifiés afin de développer certaines tumeurs). Enfin, des tests peuvent être effectués en combinaison avec d'autres

molécules et des études de PK/PD peuvent être réalisées. En 2007, un total de 51 modèles de tumeurs solides et 10 modèles de leucémie aigue lymphoblastique ont été identifiés pour être testé par le PPTP.<sup>54</sup>

Il est à noter que l'utilisation de ces modèles précliniques doit s'inscrire dans la Directive 86/609/EEC de la Commission Européenne sur la protection des animaux utilisés dans la recherche, à savoir appliquer la règle des 3R : Réduire, Raffiner, Remplacer.<sup>55,56</sup>

#### 2.4 Développer des formes galéniques adaptées à la population pédiatrique

Une fois les molécules d'intérêt identifiées pour une évaluation clinique, il faudra les intégrer dans une forme galénique appropriée pour une administration chez l'enfant. Une formulation pédiatrique adaptée est essentielle puisqu'elle permet l'administration d'un dosage exact de principe actif et augmente l'observance. Ses caractéristiques doivent être :

- appropriées pour l'enfant : goût, texture, voie d'administration
- appropriées pour le soignant : méthode d'administration
- adaptées aux différents âges pédiatriques : variabilité de dose, différentes préparations/concentrations adaptées aux capacités de l'enfant, à sa tolérance.

La voie privilégiée en pédiatrie est la voie orale : elle est généralement bien acceptée par l'enfant, facilite l'administration par le soignant, permet pour les formes liquides d'adapter la dose à administrer et évite des injections intraveineuses régulières. Cependant, toutes les formes orales ne sont pas adaptées pour tous les âges: le **tableau 6** ci-après, tiré de l' « *EMA reflection paper, Formulation of Choice for the Paediatric Population (2005)* »<sup>57</sup>, décrit les formes orales les plus adaptées par tranche d'âge, des formes les plus adaptées (en foncé) aux moins adaptées (en clair).

TABEAU 6 : ADAPTATION DES VOIES D'ADMINISTRATION EN FONCTION DE L'AGE <sup>57</sup>

Forme orale galénique	Prématurés	Nouveaux-nés (0-28jrs)	Nourrissons (1m-2ans)	Enfants (2-5 ans)	Enfants (6-11ans)	Adolescents (12-18ans)
Solution/gouttes						
Emulsion/suspension						
Formes effervescentes						
Poudres/granulés						
Comprimés						
Gélules						
Formes orodispersibles						
Comprimés à croquer						

Même si la majorité des formes utilisées en cancérologie sont d'abord parentéral, la forme orale est de plus en plus utilisée, notamment avec l'avènement des thérapies ciblées. La chimiothérapie orale est par ailleurs utilisée dans le traitement de nombreux cancers pédiatriques (témozolomide, acide rétinoïque, mercaptopurine, étoposide, cyclophosphamide et méthotrexate).<sup>24</sup> Cependant les formes orales les plus développées en cancérologie, à savoir les comprimés et les gélules, ne sont pas adaptées chez les enfants de moins de 6 ans qui ne peuvent pas les avaler. Ces formes sont d'ailleurs totalement contre-indiquées chez les enfants de moins de 3 ans, qui représentent pourtant 30% des patients en cancérologie pédiatrique.<sup>58</sup>

De nombreux médicaments pédiatriques étant utilisés hors AMM, les formulations galéniques appropriées pour un usage chez l'enfant sont rarement disponibles. Du fait de leur dosage et/ou forme inappropriés, les pharmaciens, personnels de soin ou parents sont donc souvent confrontés à la manipulation de ces médicaments développés pour les adultes afin de les rendre administrables chez l'enfant.

L'utilisation du cyclophosphamide permet d'illustrer cet « artisanat pharmaceutique ». Ce cytostatique du groupe des agents alkylants est disponible sous la forme de comprimés dosés à 50mg ou d'une poudre pour solution injectable.<sup>59,60</sup> En pratique pédiatrique quotidienne, le cyclophosphamide par voie orale peut remplacer la forme IV dans certains protocoles, comme par exemple dans le protocole CAdO (cyclophosphamide, adriamycine, vincristine) dans le neuroblastome. Les comprimés de 50mg ne sont pas adaptés pour tous les enfants, au vu de leur âge, leur poids, et de l'impossibilité de les avaler pour les enfants de moins de 6 ans. Le pharmacien hospitalier doit donc modifier les formes existantes, par exemple :

- En préparant des gélules de 10mg et 25mg à partir de la poudre pour solution IV, avec un contrôle analytique par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) et une étude de stabilité de la gélule sur 60 jours.<sup>61</sup> Cependant cette forme n'est pas adaptée pour les enfants de moins de 6 ans.
- En reconditionnant la solution pour perfusion IV pour une administration orale dosée à 20mg/ml, le volume à administrer étant fonction de la prescription.<sup>61</sup> Cette forme pose plusieurs problèmes : la manipulation quotidienne d'un alkylant par le parent/soignant (nécessité du port de gants, que faire du produit restant et du contenant), le lieu de conservation du produit (risque de contact avec la nourriture dans le réfrigérateur), la modification de la biodisponibilité et la tolérance gastro-intestinale.

Concernant la formulation de formes orales liquides, elle constitue un challenge galénique, notamment du point de vue de la solubilité du principe actif, de la stabilité physico-chimique et microbiologique et de l'inadéquation voire toxicité de certains excipients en pédiatrie, décrits dans le **tableau 7** ci-dessous :

TABLEAU 7 : EXEMPLES DE TOXICITES DE CERTAINS EXCIPIENTS EN PEDIATRIE <sup>62</sup>

Excipients	Toxicité
<b>Edulcorants</b>	
Propylène glycol Sucrose, glucose, fructose, saccharose Aspartame Sorbitol	Neurotoxicité, hyperosmolarité En cas de diabète, cariogène Source de phénylalanine → phénylcétonurie Diarrhées chez l'enfant de 2 à 5 ans
<b>Conservateurs</b>	
alcool benzylique p-hydroxybenzoate	Acidose métabolique, dépression respiratoire Réactions allergiques
<b>Solvants</b>	
Ethanol	Dépression respiratoire, cardiovasculaire, sédation
<b>Autre</b>	
Aluminium Glycérol	Toxicité neurologique Céphalées, troubles digestifs, diarrhées

Une attention particulière doit être portée au goût du médicament : un goût trop désagréable entraînera une mauvaise observance, tandis qu'un goût plus agréable

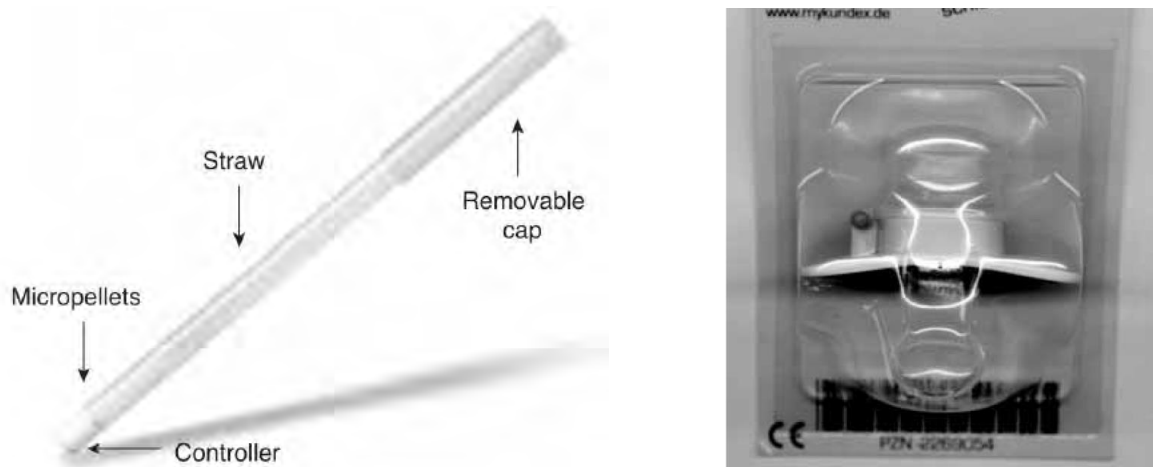
pourrait entraîner des ingestions accidentelles de grandes quantités de produit. Des études de palatabilité doivent donc être effectuées chez l'adulte, mais aussi chez les enfants dont la perception du goût peut être différente.

Devant le manque de formes galéniques adaptées, de nouvelles formulations pédiatriques ont été développées ces dernières années :

- La technologie NODS (pour New Oral drugs Delivery System), permet d'encapsuler le principe actif d'une chimiothérapie dans des particules lipidiques. Des essais cliniques ont débuté sur le cyclophosphamide et le témozolomide.<sup>58</sup>
- Des mini-comprimés ont été développés pour l'enfant de 2 à 6 ans. Leur diamètre compris entre 2 et 5 mm permet une administration facilitée.<sup>63</sup>
- L'innovation galénique « Dose Sipping Technology » permet d'administrer le médicament en sirotant un liquide via une paille contenant des micropastilles pelliculées de principe actif intégrées, combinées à un liquide de son choix.<sup>64</sup>
- Une autre forme galénique a été développée sous la forme d'une sucette pouvant être utilisée pendant 4 heures et libérant des concentrations constantes de médicament au cours de son utilisation.<sup>64</sup>

Il est à noter que ces formes galéniques n'ont pas toutes été développées dans le domaine de la cancérologie.

FIGURE 8 : INNOVATIONS GALÉNIQUES PÉDIATRIQUES : DOSE SHIPPING TECHNOLOGY (A GAUCHE) ET SUCETTE LIBÉRANT UN PRINCIPE ACTIF (A DROITE)



## 2.5 Favoriser le lien famille-soignants-patients

Les questionnements inhérents aux essais cliniques pédiatriques n'apparaissent pas uniquement en amont de la mise en place de l'essai. Une fois les difficultés résolues sur les plans méthodologiques, précliniques et galéniques, de nouvelles problématiques vont se poser lors du déroulement de l'étude, notamment sur le plan éthique et du suivi des patients pédiatriques qui seront de futurs adolescents et adultes.

Améliorer le recrutement d'un essai pédiatrique ne veut pas dire le maximiser, mais plutôt impliquer les familles et les patients en tant que partenaires informés qui peuvent faire des choix appropriés. Les données recueillies n'en seront que de meilleure qualité, et le nombre de patients perdus de vue sera réduit. Pour cela, un protocole clinique devra prendre en compte les aspects sociaux, éthiques et psychologiques inhérents à cette population sensible en plus des aspects purement scientifiques et méthodologiques.

### *2.5.1 L'éthique et le consentement éclairé*

En situation palliative, l'équipe médicale peut proposer d'inclure un enfant dans un essai de phase I. Cependant, pour ces études dont l'objectif principal est l'évaluation de la toxicité d'un nouveau traitement, l'inclusion peut à la fois être source d'espoir et d'angoisse pour les parents. Une étude réalisée sur les perceptions parentales quant à la participation de leur enfant à un essai de phase I indique que 62% des parents interrogés considèrent qu'il ne s'agit pas de leur décision, puisqu'il n'y a pas d'alternative thérapeutique au traitement proposé.<sup>65</sup>

Il est essentiel pour la famille et le patient d'évaluer aussi bien les avantages que les inconvénients potentiels à l'entrée dans un essai clinique. Des procédures supplémentaires peuvent être requises pour la participation à l'étude, et le traitement évalué peut bien évidemment s'avérer plus toxique que le traitement de référence. Ces nuances complexes nécessitent un accompagnement de la part de l'équipe médicale dans le processus de consentement éclairé.



Les points clés de compréhension pour les familles et patients lors de la proposition d'un essai clinique sont les suivants:

- Comprendre ce qu'est un essai clinique
- Comprendre qu'un essai n'implique pas que leur enfant soit un cobaye, mais qu'on lui offre la meilleure possibilité de traitement dans sa situation
- Comprendre la question à laquelle l'essai tente de répondre et ce que cela implique pour l'enfant
- Comprendre le risque relatif d'effets indésirables et relativiser cette proportion
- Impliquer l'enfant dans la décision, bien que souvent les parents ne veulent pas l'inquiéter avec la possibilité de non guérison ou avec des détails sur les effets indésirables du traitement.

Pour les familles, le concept d'essai clinique est le plus souvent inconnu ou peut être associé à des idées d'expérimentation passive. Le médecin doit s'assurer de leur coopération et de leur confiance alors que la pression imposée par le besoin de débiter un traitement au plus tôt est présente. De plus, l'introduction d'une idée de recherche peut sembler hors de propos et constituer une violation d'une règle implicite qui veut que l'objectif des entretiens avec les médecins soit exclusivement la meilleure manière de guérir l'enfant.

Un des problèmes clé est la manière d'impliquer un enfant dans la décision de participation à l'essai. Il est stipulé dans l'«United Nations Convention on the Rights of the Child» (UNCRC) ainsi que dans les Bonnes Pratiques Cliniques que les enfants doivent être consultés, informés et impliqués dans les décisions qui les concernent, même si la prise de décision finale revient aux parents.<sup>66</sup> Impliquer l'enfant dans la prise de décision est particulièrement complexe en oncologie : certains parents peuvent avoir des difficultés à accepter le diagnostic et éviteront d'informer leur enfant sur le diagnostic complet et ses implications.<sup>33</sup> Ce problème est variable en fonction de l'âge de l'enfant et de sa compréhension, mais aussi en fonction du lien qu'il entretient avec sa famille. Chez les adolescents, l'important besoin d'autonomie peut être entravé par la maladie qui les rend dépendant de leur famille dans un environnement surprotecteur. Dans ce contexte, la communication avec la famille et l'équipe soignante peut être difficile.<sup>67</sup> Ceci explique en partie pourquoi les adolescents sont sous-représentés dans les essais cliniques : seuls 5% des adolescents et jeunes

adultes entre 15 et 24 ans diagnostiqués avec un cancer aux Etats-Unis participent à un essai clinique.<sup>68,69</sup>

La qualité de l'information délivrée par le personnel de soin est primordiale. Une étude américaine a démontré que, bien que le concept de randomisation soit expliqué dans les consultations avec les familles, 50% des parents ne comprennent pas ce concept à l'issue de l'entretien.<sup>70</sup> Même si les comités d'éthique prêtent attention à l'information délivrée par les notices d'information, seule une discussion avec l'équipe soignante permet aux patients et aux familles de réellement comprendre l'objectif d'une étude.

Le temps de l'information a également son importance. Les familles sont souvent sous le choc et stressées au moment du diagnostic, et peuvent avoir des difficultés à absorber des informations concernant un essai clinique peu de temps après. Le médecin est face au dilemme de devoir laisser le temps aux familles tout en devant obtenir un consentement relativement rapidement pour commencer le traitement.

Enfin, la quantité d'information doit aussi être prise en compte. Dans la pratique générale de la médecine, il est recommandé de personnaliser la quantité d'information à délivrer, en fonction notamment des souhaits de chaque patient.<sup>33</sup> Mais les bonnes pratiques cliniques indiquent que chaque participant à une recherche doit être informé de la manière la plus complète possible. Il semblerait plus équilibré de proposer à chaque participant et sa famille d'avoir un accès facilité à l'information la plus complète possible, tout en laissant la possibilité au patient de choisir la quantité d'information qu'il souhaite avoir.

Le lien entre l'équipe soignante, les patients et leur famille est donc primordial pour une bonne compréhension de l'essai clinique. Ce lien est d'autant plus important qu'il doit être maintenu dans la durée. En effet, les traitements anticancéreux ne sont pas dénués d'effets indésirables à long terme. Ils devront être dépistés au plus tôt pour une prise en charge adaptée.

### 2.5.2 Les effets indésirables à long terme

En parallèle à la guérison de nombreux cancers grâce aux thérapies anticancéreuses, des toxicités à long-terme peuvent se développer et altérer la qualité de vie des survivants. Ces toxicités incluent des effets sur certains organes, des cancers secondaires, une mortalité précoce, une infertilité et des séquelles psychosociales.

Les toxicités des cytotoxiques sont bien connues : la toxicité cardiaque induite par les anthracyclines, la toxicité rénale liée à l'ifosfamide, l'ototoxicité du cisplatine ou encore des problèmes de stérilité dus aux agents alkylants, ainsi que des cancers secondaires. Les thérapies ciblées ne sont pas dénuées d'effets indésirables : certaines molécules interfèrent avec des voies de signalisation qui sont impliquées dans la croissance et le développement des enfants, telle que l'angiogénèse. Pour certains traitements plus récents les toxicités à long terme sont toujours inconnues : c'est le cas des anticorps utilisés dans la leucémie (rituximab, gemtuzumab). Le **tableau 8** ci-dessous récapitule les principales toxicités à long terme des chimiothérapies.

TABLEAU 8 : TOXICITES A LONG TERME DES CHIMIOETHERAPIES <sup>71</sup>

Organe	Molécules	Toxicités
Système nerveux central	Méthotrexate à haute dose	Leuco-encéphalopathies
Cœur	Anthracyclines	Cardiomyopathies, arythmies
Système auditif	Sels de Platine	Pertes auditives
Poumons	Bléomycine, nitrosourées	Maladies pulmonaires restrictives
Système urinaire	Cyclophosphamide, ifosfamide	Cystites chroniques hémorragiques, cancers secondaires de la vessie
Foie	Méthotrexate, thioguanine, mercaptopurine, dactinomycine, busulfan	Dysfonctions hépatiques, maladies veino-occlusive du foie
Reins	Sels de platine, méthotrexate à haute dose, ifosfamide	Insuffisances rénales
Gonades	Agents alkylants, nitrosourées	Carences ovariennes et testiculaires, ménopauses précoces, atteintes des cellules de Leydig

Un médicament peut avoir des effets sur le développement physique et cognitif de l'enfant, et son profil de sécurité peut être différent de chez l'adulte. Des organes en développement peuvent répondre différemment par rapport à des organes matures, et des effets indésirables ou des interactions médicamenteuses présentes en pédiatrie peuvent être non identifiées chez l'adulte. Du fait du processus de croissance, ces effets peuvent se manifester sur le long terme, nécessitant une surveillance accrue pour déterminer les effets possibles sur le squelette, le comportement, l'activité cognitive, sexuelle, et le développement immunitaire.

Le nombre de survivants de cancer est amené à augmenter, et il est urgent de déterminer ces modalités de suivi à long terme. Des protocoles d'étude évaluant ces modalités de suivis doivent être mis en place pour cibler les organes à risque, tout en évitant des expositions à des examens excessifs et non coût-efficaces. Ils doivent également éviter d'être trop anxiogènes pour les patients qui peuvent craindre la mise en évidence d'une récurrence à chaque rendez-vous médical.

La réalisation de tels protocoles est difficile. La perte de puissance liée aux participants perdus de vue, particulièrement pendant l'adolescence, peut être importante. En effet beaucoup ne désirent plus participer à un protocole, d'autant que le but de l'étude leur paraît lointain. De plus, le consentement, auparavant donné par l'autorité parentale, doit être obtenu pour le patient à sa majorité. Enfin des difficultés peuvent apparaître pour récupérer les données médicales chez des patients souhaitant prendre de la distance avec le monde médical après un suivi intensif durant leur maladie.

Il y a donc un besoin d'études de pharmaco-épidémiologie pour identifier et évaluer ces toxicités retardées et ainsi proposer des solutions adaptées aux patients pendant et après leur traitement.<sup>24</sup>

### III. La réglementation européenne des essais cliniques en oncologie pédiatrique

En 2000, plus de la moitié des médicaments utilisés en pédiatrie n'avaient pas reçu d'autorisation pédiatrique ou étaient utilisés en dehors des indications décrites dans leur AMM.<sup>72</sup> Toujours à cette époque, seul un faible nombre de médicaments avait été spécialement développé pour les enfants. Des laboratoires avaient déjà élaboré des médicaments pour un certain nombre de maladies, notamment des vaccins, mais la disponibilité des médicaments adaptés aux enfants restait d'une manière générale insatisfaisante.

L'absence de médicaments autorisés appropriés, dans des dosages et sous des formes pharmaceutiques convenables, pouvait exposer les enfants à des effets néfastes. En effet la simple diminution de la dose adulte ignore les différences physiologiques entre les différents groupes d'âge et augmente le risque d'erreur de posologie, d'effets indésirables par surdosage, ou de manque d'effet et l'apparition de résistances par sous-dosage.

En réponse à ce problème de santé publique, l'Union Européenne (UE) a mis en place une réglementation afin d'inciter les industries pharmaceutiques à inclure le développement pédiatrique dans le développement des médicaments chez l'adulte.

#### 3.1 Historique de la réglementation pédiatrique européenne

La mise en place d'un règlement pédiatrique européen a été le fruit d'un long processus d'échanges et de discussions.

En **1997**, la Commission Européenne a organisé à l'EMA (« European Agency for the Evaluation of Medicinal Products », aujourd'hui EMA) une table ronde d'experts afin de discuter de la problématique des médicaments pédiatriques. Cette assemblée d'expert a conclu qu'il était nécessaire de renforcer la législation en vigueur, en particulier en introduisant des mesures d'incitation pour les industriels pharmaceutiques.<sup>73</sup>

En **1998**, l'UE a de nouveau posé la problématique des médicaments pédiatriques dans le cadre de la Conférence internationale sur l'harmonisation des critères

d'homologation des produits pharmaceutiques à l'usage de l'homme (ou «International Conference of Harmonization» ICH). Composée de représentants des USA, de l'UE et du Japon, elle vise à harmoniser les conditions techniques à respecter lors du processus d'homologation des médicaments. Une ligne directrice (« guideline ») a été adoptée afin de faciliter le développement international des médicaments pédiatriques, fournir un aperçu des difficultés de leur développement ainsi que des voies d'accès pour la réalisation d'études sécurisées, efficaces et éthiques.<sup>74</sup> Cette guideline ICH est ensuite devenue la guideline Européenne « Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the paediatric population », qui est entrée en vigueur en juillet 2002.<sup>75</sup>

En parallèle, et dans une volonté d'amélioration de la conduite des essais cliniques, la Directive 2001/20/CE intitulée « Good Clinical Practice for Clinical Trials » a été adoptée en avril **2001** et est entrée pleinement en vigueur en mai 2004.<sup>36</sup> Cette directive prend en compte le problème particulier de la protection des personnes fragiles et notamment des mineurs lors de leur participation à des essais.

S'appuyant sur ces 5 années de discussions, la Commission Européenne a publié en février **2002** le document d'information : « Better medicines for children - proposed regulatory actions in paediatric medicinal products », dont la version finale implémentée a été publiée en juin 2002. Ce document propose la mise en œuvre de mesures réglementaires relatives aux médicaments pédiatriques, tout en évaluant leurs impacts aux niveaux économique et social.

C'est ainsi qu'en septembre **2004**, la Commission Européenne a émis la 1<sup>ère</sup> proposition du règlement pédiatrique européen, amendée par la suite avec les propositions des parlementaires.

Le règlement a ensuite été adopté le 1<sup>er</sup> juin **2006** par le Parlement Européen, sous le nom de **règlement N° 1901/2006**. Un règlement implique l'application du texte directement dans chaque état membre, sans nécessité d'implémentation dans les lois nationales de chaque pays pour qu'il soit applicable (en opposition à une directive européenne telle que la directive 2011/20/CE par exemple).

Le 27 décembre 2006 le règlement a été publié dans le Journal Officiel de l'Union Européenne, puis est entré en vigueur le **26 janvier 2007**, soit 10 ans après les premières discussions à l'EMA sur la problématique des médicaments pédiatriques.

Enfin, les principales dispositions du règlement ont été applicables respectivement, le 26 juillet **2008** (pour l'article 7) et le 26 janvier **2009** (pour l'article 8).

FIGURE 9 : HISTORIQUE DE LA REGLEMENTATION EUROPEENNE



### 3.2 Le règlement européen N°1901/2006

Le règlement européen N°1901/2006 est la dernière avancée réglementaire européenne dans l'amélioration de la disponibilité de nouveaux médicaments pédiatriques.

Ce règlement impose à l'industrie pharmaceutique un certain nombre d'obligations quant au développement des médicaments et prévoit des récompenses lorsqu'elle répond aux exigences relatives aux études menées sur les enfants. Sa finalité est d'assurer que le développement de médicaments potentiellement destinés à un usage pédiatrique devienne partie intégrante du développement d'un médicament, en s'inscrivant dans le cadre du développement de produits destinés aux adultes.

**Les principaux objectifs** du règlement N°1901/2006 sont les suivants :

- Assurer un haut degré de qualité quant à la recherche, l'évaluation et à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments pédiatriques
- Faciliter le développement et l'accès aux médicaments pour la population pédiatrique
- Améliorer la mise à disposition d'informations sur l'utilisation des médicaments chez l'enfant.

Ces objectifs doivent être atteints sans soumettre la population pédiatrique à des essais cliniques inutiles et sans retarder la mise sur le marché du médicament chez l'adulte.

Pour atteindre ces objectifs, plusieurs mesures sont mises en œuvre dans le règlement pédiatrique :

- Création du **Comité Européen Pédiatrique (PDCO** pour « Pediatric Committee »), responsable européen de la coordination des activités relatives aux médicaments pédiatriques
- Lors du dépôt de demande d'AMM chez l'adulte, obligation de soumettre un **Plan d'Investigation Pédiatrique** approuvé
- Introduction d'un nouveau type d'AMM dédiée à la pédiatrie : l'autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique ou « **Paediatric-use Marketing Authorisation** » (**PUMA**). Cette AMM offre 10 ans d'exclusivité de marché pour tout médicament hors-brevet développé exclusivement pour la pédiatrie. Son objectif est de stimuler la recherche sur les produits existants.
- Mise en place d'un **inventaire européen des besoins thérapeutiques** pédiatriques afin de concentrer la recherche sur ces besoins
- Soutien au développement d'un Réseau Européen d'investigation clinique dans le domaine des médicaments en pédiatrie, **l'European Network of Paediatric Research (Enpr-EMA)**
- Création d'un système gratuit de **conseil scientifique pédiatrique par l'EMA** pour les industriels
- **Amélioration de l'accès du public aux informations** relatives aux essais cliniques pédiatriques européens *via* la base des médicaments autorisés en pédiatrie en Europe (Eudrapharm)
- Mise à disposition d'un **fond Européen pour la recherche** afin de faciliter le développement puis l'autorisation de médicaments pédiatriques aujourd'hui hors brevet.<sup>76</sup>

Les coûts opérationnels de ce règlement pédiatrique sont partiellement couverts par une contribution du budget de l'UE (39 millions d'euros entre 2007 et 2012), le reste étant pris en charge par les autorités compétentes de chaque pays membre.



### 3.2.1 Le PDCO : organisation et rôles

Le PDCO tient une place centrale dans le règlement pédiatrique européen puisqu'il est en charge de coordonner les activités relatives aux médicaments pédiatriques.

**Le PDCO est composé de :**

- 5 membres du Comité des médicaments à usage humain ("Committee for Medicinal Products for Human Use" CHMP, chargé d'évaluer les demandes d'AMM de médicaments faites auprès de l'EMA)
- Un membre désigné par chaque pays membre de l'UE, qui n'est pas déjà représenté par un membre du CHMP
- 3 membres représentant les professionnels de santé
- 3 membres représentant les associations de patients

Les membres du PDCO sont désignés pour une durée de 3 ans renouvelable, et la présidence est élue par ses membres.

**Le principal rôle de ce comité est d'évaluer le contenu des PIP**, ses autres rôles consistant à :

- Evaluer les données générées par les PIPs
- Emettre des opinions sur la qualité, sécurité et efficacité d'un médicament à usage pédiatrique, à la demande du CHMP ou d'une autorité de santé d'un pays de l'UE. Le PDCO ne peut émettre un avis que si ces données ont été générées dans le cadre d'un PIP
- Conseiller sur des questions concernant les médicaments pédiatriques à la demande du Directeur Exécutif de l'EMA ou de la Commission Européenne
- Etablir et mettre à jour régulièrement l'inventaire des besoins en médicaments pédiatriques
- Conseiller l'EMA et la Commission Européenne sur les dispositions de la conduite d'essais cliniques en pédiatrie.

L'évaluation des demandes de mise sur le marché de médicaments pédiatriques n'est pas réalisée par le PDCO mais par le CHMP. Cependant, pour l'octroi des AMM, le CHMP devra prendre en compte l'avis du comité pédiatrique concernant la conformité des résultats présentés avec les PIP approuvés.

### 3.2.2 Le plan d'investigation pédiatrique

Le plan d'investigation pédiatrique est un document produit par la firme pharmaceutique décrivant l'ensemble des mesures pharmaceutiques, précliniques et cliniques à réaliser pour le développement du produit dans la population pédiatrique. Il doit décrire le développement prévu en pédiatrie en termes d'efficacité, de sécurité et de qualité du médicament.

En conséquence, un PIP doit décrire les études à réaliser chez les enfants de toutes les classes d'âge concernées par le développement du médicament, y compris en termes d'adaptation galénique. Il doit également définir quand les études pédiatriques seront réalisées par rapport au déroulement du développement chez l'adulte.

Il convient de présenter le PIP à un stade précoce du développement du produit, c'est-à-dire idéalement dès la fin de la réalisation des études de pharmacocinétique et de sécurité chez l'adulte (« initial tolerability studies »).<sup>77</sup> Cependant, la date de fin de réalisation de ces études peut être incertaine pour les industriels. L'EMA précise donc que la soumission peut également se faire à l'initiation d'une phase II chez l'adulte (étude de « preuve de concept »), mais surtout avant l'initiation d'étude de phase III.

#### **Les PIPs sont obligatoires pour :**

- Toute nouvelle demande d'AMM, européenne ou nationale (*cf.* article 7 du règlement pédiatrique)<sup>77</sup>
- Toute demande de modification de l'AMM relative à une nouvelle indication, une nouvelle forme pharmaceutique ou une nouvelle voie d'administration pour des spécialités déjà autorisées (*cf.* article 8)<sup>77</sup>
- Une demande de PUMA en vue d'un usage pédiatrique.

Cependant, **des dérogations (« waivers »)** peuvent être accordées par le PDCO lorsque le développement des médicaments en pédiatrie n'est pas nécessaire ou approprié. Ces dérogations peuvent être :

- Spécifiques à un produit (« product specific waiver »), en se basant sur un manque d'efficacité ou de sécurité du produit chez l'enfant
- Ou peuvent concerner toute une aire thérapeutique (« class waiver ») si la maladie est inexistante chez l'enfant (par exemple le cancer du col de l'utérus). On peut noter que sur les 47 dérogations publiées par l'EMA<sup>78</sup>, plus de la moitié concernent la cancérologie (cf. **tableau 9** ci-après).

TABLEAU 9 : DEROGATIONS DE TYPE « CLASS WAIVER » A LA REALISATION D'UN PLAN D'INVESTIGATION PEDIATRIQUE <sup>78</sup>

« Class waiver »	Date de décision
Traitement de l'adénocarcinome du colon et du rectum	21/04/2008
Traitement de l'adénocarcinome du pancréas	21/04/2008
Traitement du carcinome basocellulaire	03/12/2007
Traitement du cancer du sein	03/12/2007
Traitement du cancer du col et du corps de l'utérus	21/04/2008
Traitement de la leucémie lymphoïde chronique	21/04/2008
Traitement du cancer de l'endomètre	03/12/2007
Traitement du cancer des trompes de Fallope (à l'exclusion des rhabdomyosarcomes et des tumeurs des cellules germinales)	26/10/2009
Traitement du lymphome folliculaire	21/04/2008
Traitement de l'adénocarcinome gastrique	21/04/2008
Traitement de la leucémie à tricholeucocytes	03/12/2007
Traitement du cancer du rein et carcinome rénal pelvien (à l'exception du néphroblastome)	21/04/2008
Traitement du cancer du foie et des voies biliaires (à l'exclusion des hépatoblastomes)	21/04/2008
Traitement du cancer du poumon	03/12/2007
Traitement du mélanome de 0 à moins de 12 ans	03/12/2007
Traitement du mésothéliome	20/12/2010
Traitement du myélome multiple	03/12/2007
Traitement du cancer oropharyngé, laryngé, nasal (à l'exclusion des carcinomes nasopharyngés et des lymphoépithéliomes)	26/10/2009
Traitement du carcinome ovarien (à l'exclusion des rhabdomyosarcomes et tumeurs des cellules germinales)	03/12/2007
Traitement du cancer du péritoine (à l'exclusion des blastomes et sarcomes)	03/12/2007
Traitement du cancer de la prostate (à l'exclusion des rhabdomyosarcomes)	03/12/2007
Traitement du cancer de la vessie et de l'urètre	26/10/2009
Traitement du cancer du vagin et de la vulve (à l'exception des rhabdomyosarcomes et des sarcomes des tissus mous)	26/10/2009

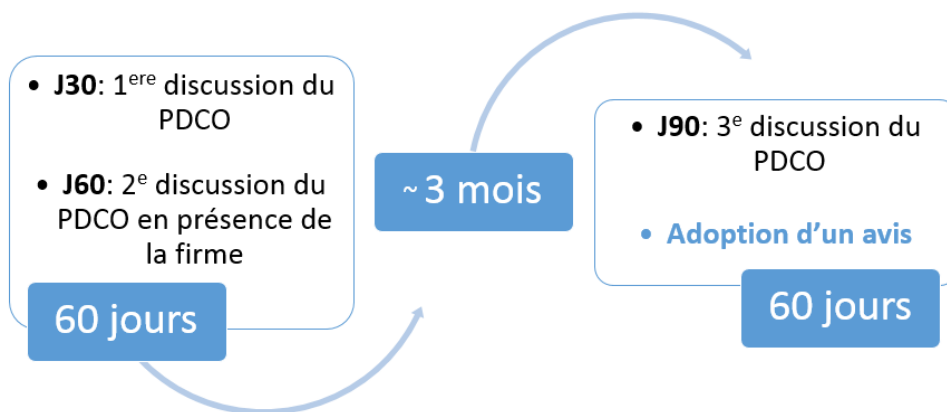
Si le produit est développé chez l'adulte dans une de ces pathologies inexistantes chez l'enfant, la firme pharmaceutique complète un simple formulaire pour la soumission d'un « class waiver » (« Request for confirmation of the applicability of the Agency's decision on class waivers », disponible sur le site de l'EMA). Si l'EMA confirme le « class waiver », la firme n'aura pas d'obligation à soumettre un PIP.

Si pour une autre raison l'industriel considère que le développement est inadéquat chez l'enfant (manque de sécurité, d'efficacité ou besoin thérapeutique déjà couvert), il doit soumettre un Plan d'Investigation Pédiatrique intégrant la demande de dérogation argumentée. Des dérogations partielles peuvent être accordées pour certains groupes d'âges, tandis qu'une dérogation pleine couvre la population pédiatrique de 0 à 18 ans.

La mise en place des essais pédiatriques peut également être **reportée (« deferral »)** pour permettre aux laboratoires pharmaceutiques de décaler le développement en pédiatrie jusqu'à ce que la preuve de son efficacité et sécurité d'utilisation chez l'adulte soit apportée. Après obtention de l'AMM chez l'adulte, la firme devra envoyer annuellement un rapport décrivant l'avancée des études pédiatriques réalisées dans le cadre du PIP.

**L'évaluation d'un PIP** se base sur un rapport rédigé par deux membres du PDCO et des coordinateurs scientifiques de l'EMA. Ce document sera ensuite revu et discuté par tous les membres du PDCO dans les 30 jours suivant le dépôt du PIP par la firme. Le plus souvent, le comité pédiatrique demande des modifications (protocole, formulations galénique, *etc.*).<sup>79</sup> Le candidat doit alors transmettre le PIP modifié dans les 3 mois.<sup>79</sup> Cette réponse est ensuite re-évaluée et mène à une opinion positive ou négative du PDCO.

FIGURE 10 : DELAIS REGLEMENTAIRES POUR L'EVALUATION D'UN PIP <sup>79</sup>



Après avoir été approuvé par le PDCO, un PIP devra être modifié si une nouvelle information impactant le développement pédiatrique apparaît durant le développement de la molécule. Le PIP devra alors être de nouveau soumis avec cette nouvelle donnée.

Suite à sa validation par le comité pédiatrique, la compagnie pharmaceutique devra suivre le Plan d'Investigation Pédiatrique à la lettre.

En conclusion, suite au règlement européen N°1901/2006, une demande d'AMM portant sur un nouveau médicament n'est valable que si elle comprend l'un des éléments suivants :

- Un Plan d'Investigation Pédiatrique approuvé
- Ou une décision du PDCO accordant une dérogation spécifique au produit
- Ou une décision du PDCO accordant une dérogation de classe
- Ou une décision du PDCO accordant un report.

### 3.2.3 Les incitatifs octroyés pour la réalisation d'un PIP

En contrepartie de la mise en œuvre du développement approuvé dans le cadre d'un PIP, les firmes pharmaceutiques bénéficient de mesures de protection accrues.

Les médicaments qui ont été autorisés avec les **résultats des études du PIP inclus dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)** peuvent bénéficier d'une

extension de 6 mois de la protection de leur brevet. Comme la récompense porte sur la réalisation d'études pédiatriques et non la démonstration de la sécurité et de l'efficacité d'un produit auprès de la population pédiatrique, cette extension de brevet est accordée même si les résultats des études sont « négatifs » et que l'indication pédiatrique n'est pas autorisée.

Une molécule est généralement protégée durant 25 ans après le dépôt de son brevet. Le temps des développements préclinique, clinique, l'obtention de l'AMM et la négociation du prix sont tels qu'il ne reste que quelques années pendant lesquels l'entreprise peut espérer un retour sur investissement. Cette extension de brevet de 6 mois est une récompense substantielle pour les firmes puisqu'elle correspond généralement au pic de vente du médicament.

**Les médicaments orphelins** (définis comme traitant une pathologie rare affectant moins de 5 personnes sur 10 000 dans l'UE<sup>80</sup>), bénéficient d'une exclusivité commerciale de dix ans lors de la délivrance d'une AMM avec l'indication orpheline. Si les prescriptions concernant les données relatives à l'usage pédiatrique sont intégralement respectées, l'EMA portera à douze ans la période d'exclusivité commerciale du médicament orphelin, soit 2 années supplémentaires.

**Les médicaments spécifiquement développés en pédiatrie** déjà autorisés mais n'étant plus couverts par un brevet peuvent bénéficier d'un PUMA (Pediatric-Use Marketing Authorisation). Si le PUMA est délivré, le produit bénéficiera d'une protection des données pendant 8 ans et d'une protection de la mise sur le marché pendant 10 ans.

Enfin, l'UE a créé une **liste prioritaire des médicaments hors brevet** qui constituent des priorités pour le développement de médicaments pédiatriques.<sup>81</sup> Des fonds européens sont disponibles pour le développement d'études sur ces médicaments. Sur cette liste de 69 médicaments prioritaires pour le développement d'essais pédiatriques, 12 concernent la cancérologie (cf. **tableau 10** ci-après).

TABLEAU 10 : LISTE DES MEDICAMENTS DE CANCEROLOGIE HORS BREVET PRIORITAIRES POUR LE DEVELOPPEMENT D'ESSAIS PEDIATRIQUES <sup>81</sup>

Médicament	Pathologie	Priorités
<b>Carboplatine</b>	Tumeurs solides	Données sur l' <b>efficacité</b> et la <b>sécurité</b> à <b>long terme</b>
<b>Daunorubicine</b>	Lymphome et Leucémie aigue lymphoblastique (LAL)	Données de <b>PK</b> et d' <b>efficacité</b> sur les <b>nourrissons</b>
<b>Etoposide</b>	Tumeurs solides et en pré-greffe de cellules souches hématopoïétique	Données sur la <b>PK</b> , l' <b>efficacité</b> et la <b>sécurité</b> à <b>court et long terme</b> . <b>Formulation</b> pédiatrique galénique appropriée.
<b>Fludarabine</b>	Pré-greffe de cellules souches hématopoïétique	Données sur la <b>PK</b> , l' <b>efficacité</b> et la <b>sécurité</b> à <b>court et long terme</b> .
<b>Ifosfamide</b>	Néphroblastome, lymphome Tumeurs des cellules germinales Neuroblastome Tumeurs solides et LAL	Données de <b>PK</b> chez les enfants <b>n'ayant qu'un seul rein</b> , suivi à long terme de la <b>fonction rénale</b> et évaluation des <b>séquelles</b> à long terme
<b>Irinotecan</b>	Tumeurs solides	Données de <b>PK</b> chez les enfants de <b>moins de 3 ans</b> , <b>efficacité</b> et <b>sécurité</b> . <b>Formulation</b> pédiatrique galénique appropriée.
<b>Melphalan</b>	Pré-greffe de cellules souches hématopoïétique	Données sur l' <b>efficacité</b> et la <b>sécurité</b> à <b>court et long terme</b>
<b>Thioguanine</b>	Leucémie myéloïde aigue	Données de <b>PK</b> , d' <b>efficacité</b> et de <b>sécurité</b> à court et long terme. <b>Formulation</b> pédiatrique galénique appropriée.
<b>Vinblastine</b>	Histiocytose Maladie de Hodgkin	Données d' <b>efficacité</b> . <b>Formulation</b> pédiatrique galénique appropriée.
<b>Vinorelbine</b>	Tumeurs solides	Données d' <b>efficacité</b> . <b>Formulation</b> pédiatrique galénique appropriée.
<b>Topotecan</b>	Sarcome d'Ewing et des tissus mous	Données de <b>PK</b> et d' <b>efficacité</b>
<b>Granisetron</b>	Antiémétique	Données d' <b>efficacité</b> et de <b>sécurité</b>

### 3.3 Les résultats de la réglementation

Un rapport sur l'expérience acquise durant les 5 premières années d'application du règlement européen N°1901/2006 a été réalisé par la Commission Européenne en 2013.<sup>82</sup>

Au vu de la durée du cycle de vie d'un médicament, 10 ans seront au minimum nécessaires pour comprendre pleinement les impacts de la réglementation. C'est pourquoi il est prévu que la Commission présente un 2<sup>e</sup> rapport, plus détaillé, en 2017. Ce rapport comprendra une analyse des effets économiques des mesures d'incitations, ainsi que des répercussions du règlement sur la santé publique, en vue de proposer d'éventuelles modifications. Certaines analyses et conclusions provisoires peuvent néanmoins être formulées dès aujourd'hui.

#### 3.3.1 *Résultats au niveau global*

Avant la mise en place du règlement, l'évaluation d'un potentiel usage pédiatrique d'un nouveau médicament était souvent écartée par les firmes pharmaceutiques. Le fait de contraindre ces entreprises à examiner chaque nouveau médicament « adulte » sous l'angle de la pédiatrie a entraîné un changement dans le développement clinique. Désormais, le développement pédiatrique fait partie intégrante du développement global d'un médicament.

- Un meilleur accès aux traitements

A la fin de l'année 2012, l'EMA a approuvé 600 PIP (*cf. figures 11 et 12* ci-après), dont 453 concernant les médicaments non encore autorisés en Europe. Seule un faible nombre a été terminé aujourd'hui et la majorité est toujours en cours. Ceci est dû, bien sûr, au temps nécessaire au développement d'un produit, mais aussi aux reports quasi systématiques accordés pour les études pédiatriques. De plus, pour la majorité des médicaments concernés le programme de R&D avait été commencé avant que la réglementation n'entre en vigueur. En conséquence, la dimension pédiatrique n'a pas été prise en compte dès le début du développement.



FIGURE 11 : PLANS D'INVESTIGATION PEDIATRIQUES APPROUVES ENTRE 2007 ET 2012 <sup>82</sup>

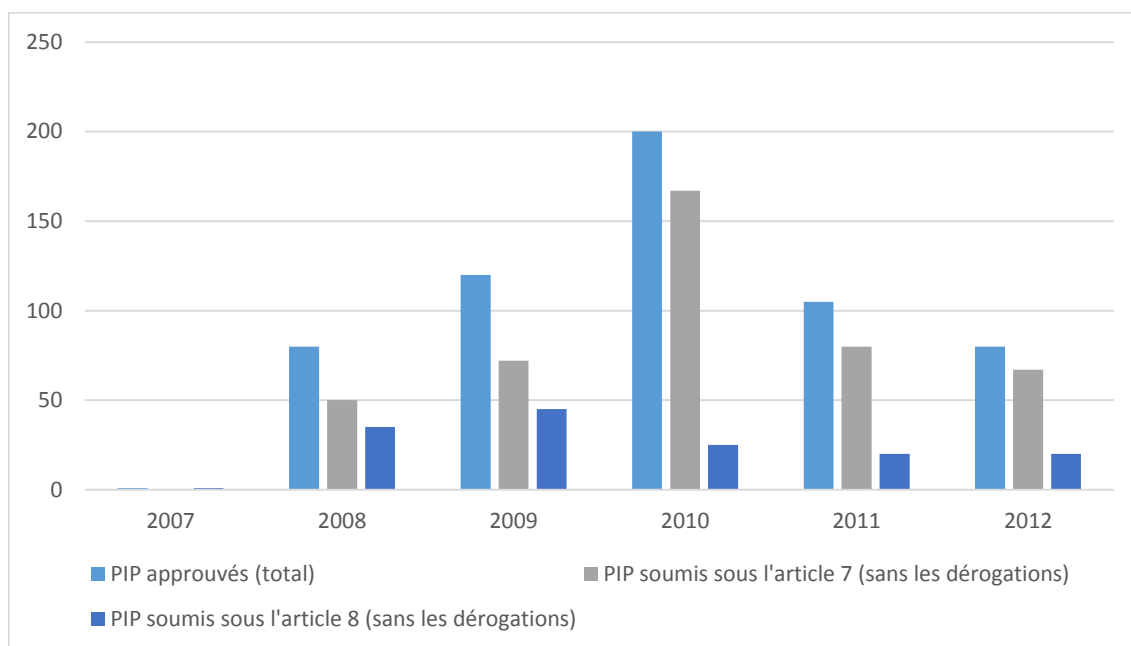
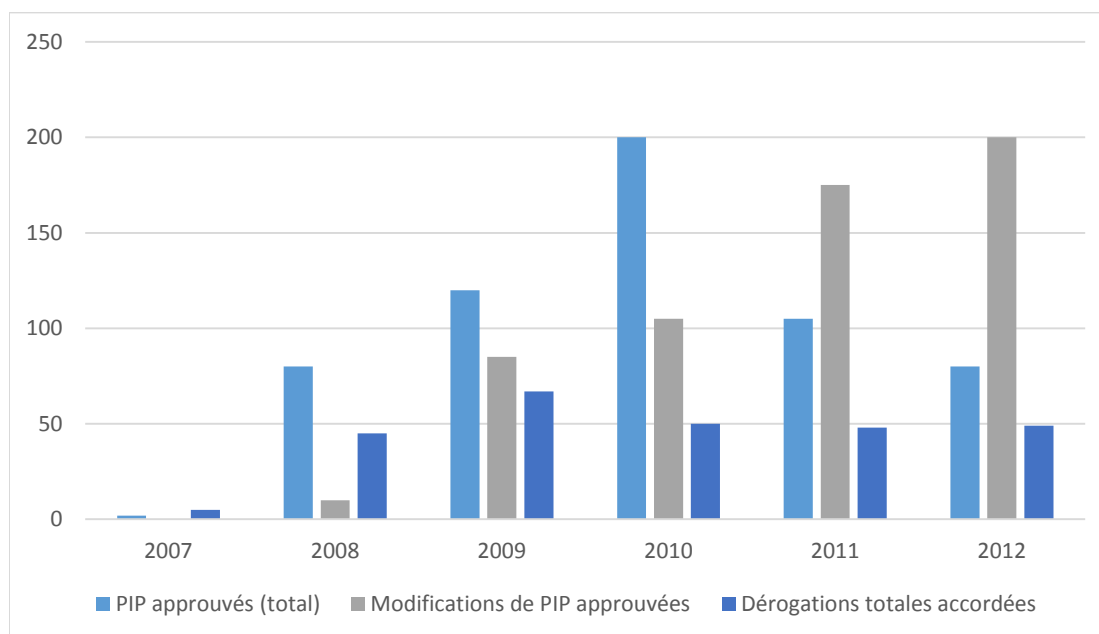
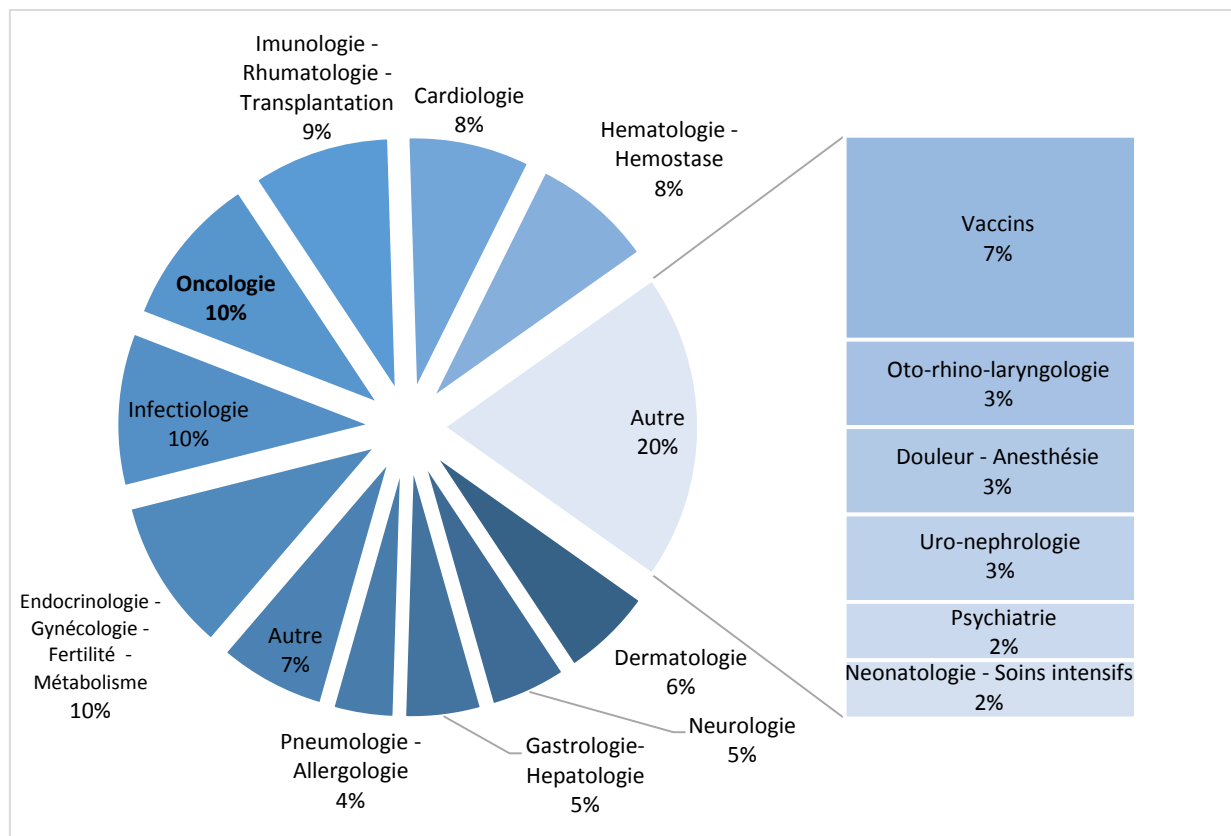


FIGURE 12 : NOMBRE DE PIP, DE MODIFICATIONS DE PIP ET DE DEROGATIONS TOTALES ACCORDES ENTRE 2007 ET 2012 <sup>82</sup>



Les Plans d'Investigation Pédiatrique approuvés couvrent un grand nombre d'aires thérapeutiques, comme décrit dans la **figure 13** ci-dessous :

FIGURE 13 : AIRES THERAPEUTIQUES COUVERTES PAR LES PIP <sup>82</sup>



A la fin de l'année 2012, 33 PIPs ont été complétés, entraînant l'autorisation de nouveaux médicaments sur lesquels des données pédiatriques sont maintenant disponibles. Au final, entre 2008 et 2012 la quantification du nombre de médicaments issus du règlement pédiatrique est la suivante<sup>76</sup>:

- 10 nouveaux médicaments ont été autorisés en pédiatrie (dont un PUMA)
- 30 médicaments déjà autorisés présentent de nouvelles indications pédiatriques
- 9 nouvelles formulations pharmaceutiques autorisées sont disponibles

Cependant, il n'y a pas encore eu d'augmentation du nombre d'essais cliniques pédiatriques depuis 2006 : 350 essais sont menés en moyenne chaque année, comme indiqué dans le **tableau 11** ci-après.<sup>82</sup> On peut toutefois noter que le nombre d'essais pédiatriques reste stable alors que le nombre global d'essais cliniques a diminué entre 2007 et 2011. De plus, l'initiation de nombreux essais pédiatriques décrits dans les

PIP a été retardée (obtention d'un report de la part du PDCO). L'impact de la réglementation pédiatrique sur le nombre d'essais pédiatriques pourrait ainsi être plus apparent dans les années à venir.

TABLEAU 11 : ESSAIS CLINIQUES PEDIATRIQUES PAR ANNEE D'AUTORISATION <sup>82</sup>

	2007	2008	2009	2010	2011	2012
<b>Nombre d'essais pédiatriques</b>	355	342	404	379	334	332
<b>Essais faisant partie d'un PIP</b>	2	6	16	30	76	76
<b>Proportion d'essais pédiatriques faisant partie d'un PIP parmi les essais pédiatriques</b>	1%	2%	4%	8%	23%	23%
<b>Nombre total d'essais (adulte et/ou enfants)</b>	4749	4512	4445	4026	3809	3698
<b>Proportion d'essais pédiatrique parmi tous les essais</b>	7%	8%	9%	10%	9%	9%

Le **tableau 12** ci-dessous décrit une forte augmentation du nombre de participants dans les essais pédiatriques, particulièrement chez les enfants de 0 à 23 mois généralement exclus des essais avant 2008. On peut y voir un signe encourageant pour l'accès à des thérapies innovantes dans ce groupe d'âge auparavant négligé.

TABLEAU 12 : NOMBRES D'ENFANTS PARTICIPANTS A DES ESSAIS CLINIQUES PAR AN <sup>82</sup>

Nombre de sujets	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
<b>Prématurés</b>	0	0	0	207	82	2281	1712
<b>Nouveau-nés</b>	0	0	5	64	169	1105	1172
<b>Nourrissons</b>	330	21	20	59	351	2788	3141
<b>Enfants</b>	2142	181	200	2230	2055	10325	20677
<b>Adolescents</b>	368	111	205	1577	1861	9054	13193
<b>Total</b>	2840	313	430	4137	5517	25553	39895
<b>Nombre d'essais pédiatriques</b>	316	355	342	404	379	334	332

Enfin, dans le cadre des articles 45 et 46 du règlement, les laboratoires pharmaceutiques ont fourni l'ensemble des études pédiatriques déjà réalisées à la date d'entrée en vigueur du règlement ou complétées par la suite. L'évaluation des données pour 149 substances actives à la fin 2011 a permis d'améliorer l'information pédiatrique du RCP de 65 médicaments.<sup>76</sup>

- **La déception des PUMA**

Pour les médicaments qui ne sont plus sous brevet et qui ne relèvent plus des articles 7 et 8 du règlement pédiatrique, les firmes pharmaceutiques peuvent déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique ou « PUMA ». Cette dernière relève d'un dispositif basé sur le volontariat des entreprises, et sur la réalisation d'études conduites selon un plan d'investigation pédiatrique.

Selon le rapport de l'EMA, un seul PUMA a été accordé (en 2011 pour le Buccolam®—midazolam), ce qui est bien en dessous de ce qui était prévu initialement. Les chercheurs semblent peu enclins à réaliser des essais sur des molécules mises sur le marché depuis des années, et les firmes semblent avoir peur que l'exclusivité de marché n'arrive pas à empêcher les médecins de prescrire hors AMM des produits concurrents moins chers contenant le même principe actif. De plus, les règles de fixation du prix et du taux de remboursement de chaque Etat Membre n'autorisent souvent pas que les recherches supplémentaires demandées par le PUMA soient récompensées par des négociations de prix.

En réponse à cet échec, l'EMA acceptera dans le futur des PUMA couvrant non pas toute la population pédiatrique mais uniquement certains groupes d'âge.

- **Pas d'impact sur le développement chez l'adulte**

Afin d'éviter que l'adoption du règlement pédiatrique et ses nombreuses obligations n'entraîne un retard dans la mise à disposition du médicament chez l'adulte, la possibilité de reporter les études pédiatriques des PIPs avait été mise en place. Cette mesure est aujourd'hui largement utilisée, et aucun retard n'a été à déplorer à cause de cette réglementation.

Une autre inquiétude consistait en ce que les industriels pharmaceutiques soient réticents à développer de nouvelles indications, formes galéniques et voies d'administration pour des produits avec de faibles volumes de ventes afin d'éviter le dépôt d'un PIP comme le demande l'article 8 du règlement. Il semble cette crainte ne se soit pas réalisée, probablement grâce à l'incitation financière que représente l'obtention de 6 mois d'extension de protection de brevet.<sup>82</sup>

En conclusion, malgré un recul de 5 ans, le véritable impact du règlement sur la santé des enfants n'est pas encore totalement apparent. On peut cependant voir des signes encourageants. Le développement pédiatrique est devenu partie intégrante du processus de développement des médicaments, de nouveaux produits avec des indications pédiatriques et des formes galéniques appropriées ont été mis à disposition des pédiatres. Le grand nombre de PIP approuvés indique que de nombreux produits sont en développement.

### *3.3.2 Résultats du règlement pédiatrique en cancérologie*

Le bilan de la réglementation européenne pédiatrique est donc globalement positif, même si des améliorations doivent encore être faites. Mais qu'en est-il dans le domaine particulier de la cancérologie ?

En 5 ans d'application du règlement, 45 PIP ont été approuvés pour des molécules ciblant le cancer, ce qui fait de la cancérologie le 2<sup>e</sup> domaine après l'endocrinologie en termes de soumission. Parmi les 45 PIP approuvés, 33% ciblaient les leucémies et les lymphomes, 29% les tumeurs solides, 13% des tumeurs cérébrales et 20% les soins de support (traitement des nausées et vomissements, thrombopénies, anémies, hyperuricémie due à la lyse tumorale).<sup>15</sup> Cependant, aucun PIP n'a été déposé pour des cancers pédiatriques fréquents (par exemple les neuroblastomes) tandis que plusieurs plans d'investigation pédiatriques ont été déposés pour des cancers extrêmement rares chez l'enfant tels que les GIST, mélanomes, cancer de la thyroïde ou leucémie myéloïde chronique.

On voit donc que malgré le grand nombre de PIPs soumis en oncologie, le développement de thérapies innovantes dans les cancers pédiatriques les plus fréquents reste faible. Ce paradoxe est dû au fait que l'obligation de soumission d'un PIP ne porte que sur la maladie pour laquelle la molécule est développée en premier lieu chez l'adulte.

Pourtant, de nombreuses molécules ont des mécanismes d'action permettant le traitement de cancers différents chez l'adulte et chez l'enfant. On peut ainsi prendre l'exemple du crizotinib, un inhibiteur des tyrosines kinases MET et ALK, indiqué chez

l'adulte dans le cancer du poumon non à petites cellules chez des patients présentant un réarrangement du gène ALK. En pédiatrie, des translocations du gène ALK sont retrouvées dans plus de 60% des lymphomes anaplasiques à grande cellules (« anaplastic large cell lymphoma » ALCL), un sous type de lymphome non-hodgkinien, ainsi que dans certains types de neuroblastomes. Le cancer du poumon n'existant pas chez l'enfant, le laboratoire Pfizer a déposé une demande de dérogation de classe en 2010 qui a été approuvée par le PDCO : aucun développement pédiatrique n'a été réalisé en Europe.

Aux Etats-Unis, où la réglementation pédiatrique est différente, la FDA peut adresser aux firmes pharmaceutiques des requêtes écrites (« written request »). Ces demandes d'essais cliniques pédiatriques sont faites par la FDA lorsqu'une molécule présente un mécanisme d'action intéressant pour un besoin thérapeutique non couvert. Si la firme fournit les résultats des études, elle obtient une extension de 6 mois d'exclusivité de marché pour la molécule active, dans toutes ses indications et pour toutes ses formes et dosage.<sup>14</sup> C'est dans ce cadre, et au vu des résultats positifs chez l'adulte, que la FDA a demandé en 2010 à ce qu'une phase I soit réalisée pour tester le crizotinib en pédiatrie. Les résultats préliminaires de cette étude du Children Oncology Group ont montré des résultats encourageants dans l'ALCL et le neuroblastome.<sup>15</sup>

Un autre exemple de l'intérêt d'une molécule pour des cancers pédiatrique et adulte différents est donné avec les inhibiteurs de B-Raf : cette protéine kinase joue un rôle dans les processus de division cellulaire. La mutation sur le codon 600 du gène codant B-Raf, (mutation V600 B-Raf), est retrouvée dans 40 à 60% des mélanomes. Un inhibiteur de V 600 B-Raf, le dabrafénib, a ainsi été développé dans ce cancer plutôt fréquent chez l'adulte (taux d'incidence de 11/100 000).<sup>83</sup>

Cependant, l'incidence du mélanome chez l'enfant est faible, de l'ordre de 7/1000 000 (13/1 000 000 chez l'adolescent), et la survie globale en pédiatrie est supérieure à 90%.<sup>84</sup> Un développement du dabrafénib dans le mélanome pédiatrique aurait donc peu d'intérêt en termes de santé publique. Mais la mutation B-Raf est également présente dans des cancers pédiatriques de type gangliogliomes et astrocytomes. Un PIP volontaire a donc ainsi été déposé par le laboratoire

GlaxoSmithKline pour l'évaluation de la molécule dans les tumeurs solides avancées V600 B-RAF, dont les mélanomes, à partir de l'âge de 12 ans.<sup>15</sup>

Les dérogations systématiques accordées par le PDCO pour les traitements des cancers de l'adulte qui n'ont pas d'équivalent pédiatrique ont permis à la majorité des nouveaux médicaments anticancéreux de passer outre la régulation, sans évaluer la possible efficacité de ces molécules chez l'enfant.

On estime qu'en 2013, 26 des 28 nouvelles molécules anticancéreuses autorisées depuis 2007 avaient un mécanisme d'action intéressant pour le traitement de cancers pédiatriques, mais 50% ont obtenu une dérogation car le cancer adulte ciblé n'existait pas chez l'enfant.<sup>15</sup> En effet, sur ces 28 nouvelles molécules, seules 2 possédaient un mécanisme d'action non pertinent pour la pédiatrie :

- l'abiratérone, inhibiteur sélectif de la biosynthèse des androgènes, indiqué dans le traitement du cancer métastatique de la prostate
- le tégafur, prodrogue du 5-fluoro-uracile qui a peu d'activité dans les cancers pédiatriques<sup>15</sup>

Sur les 26 molécules restantes, seules 4 ont été approuvées pour une utilisation chez l'enfant : l'évérolimus (inhibiteur de mTOR), la nélarabine (prodrogue de l'analogue désoxyguanosine : ara-G), le thiotépa (agent alkylant), et une suspension orale de 6-mercaptopurine (antimétabolite). Enfin, 8 autres molécules avaient au moins un PIP approuvé en cours.

La régulation pédiatrique n'a donc pas pris en compte le fait que 90% des molécules utilisées en oncologie pédiatrique soient également utilisées chez l'adulte, mais dans des cancers différents. Citons l'exemple du neuroblastome, cancer pédiatrique touchant les cellules embryonnaires constituant le système nerveux autonome sympathique. Ce cancer, le plus fréquent chez l'enfant de moins de un an, est traité par des chimiothérapies à base d'anthracyclines, cyclophosphamide, cisplatine et carboplatine.<sup>85</sup> Or ces molécules ont été approuvées chez l'adulte dans des pathologies très différentes du neuroblastome : cancer du sein, de l'ovaire ou du poumon. On peut noter qu'avec une chimiothérapie intensive associée à la chirurgie,

seuls 40% des enfants survivent à un neuroblastome de haut grade. Il y a donc un grand besoin de thérapies innovantes pour le traitement de ce cancer.

La soumission des PIP guidée par l'indication adulte pose également le problème de la faisabilité des études en oncopédiatrie, puisqu'un très faible nombre de patients sont incluables. En effet, la réglementation entraîne le développement simultané de plusieurs molécules dans des cancers pédiatriques rares. Entre 2007 et 2012, 3 PIP ont été approuvés dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique, et 4 dans le mélanome métastatique, deux pathologies fréquentes chez l'adulte mais extrêmement rares chez l'enfant.

### 3.4 Propositions

Plusieurs pistes peuvent être abordées afin d'améliorer le règlement européen relatif au développement de médicaments pédiatriques,

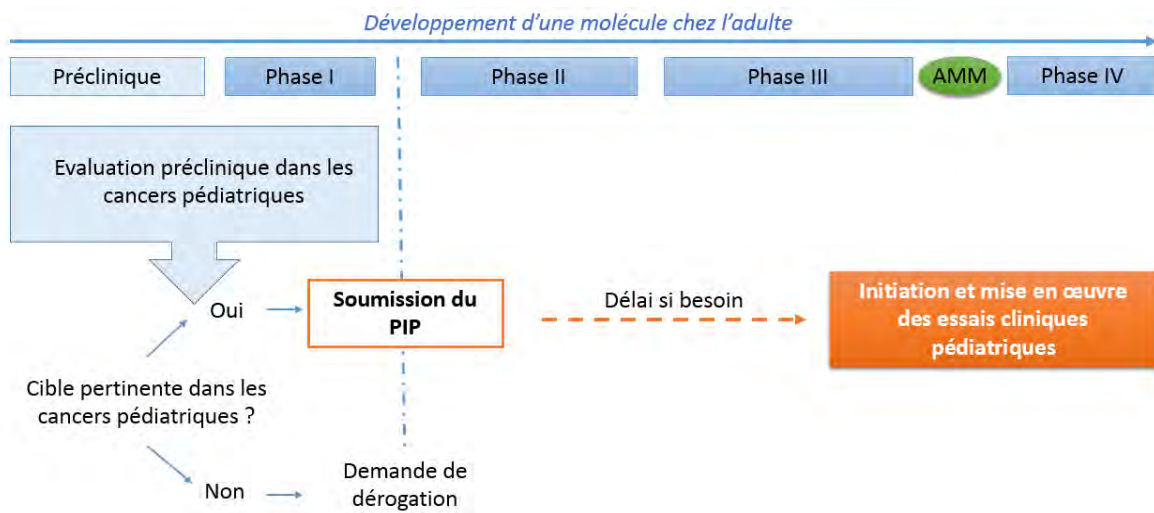
Tout d'abord, **la soumission des PIP devrait être guidée par le mécanisme d'action de la molécule**. Nous l'avons vu, certaines molécules initialement développées pour des cancers adultes peuvent présenter des mécanismes d'actions pertinents en oncopédiatrie. Pourtant, une dérogation de classe peut être accordée si la pathologie adulte est inexistante chez l'enfant. La molécule ne sera pas développée en pédiatrie, privant la communauté d'une potentielle thérapeutique innovante.

La suppression des dérogations de classe par l'EMA permettrait d'inciter au développement de ces molécules innovantes. De plus, il faudrait également considérer le développement pédiatrique sous l'angle du mécanisme d'action de la molécule plutôt que de la pathologie adulte pour laquelle elle est destinée initialement.

Le Professeur Gilles Vassal, président de la Société d'Oncologie Pédiatrique Européenne (SIOPE) a proposé un schéma de développement pédiatrique basé sur le mécanisme d'action de la molécule initialement développée chez l'adulte (cf. **figure 14** ci-après).<sup>86</sup>



FIGURE 14 : PROPOSITION DE SCHEMA DE DEVELOPPEMENT PEDIATRIQUE EN EUROPE <sup>86</sup>



Ce schéma de développement propose l'évaluation de la pertinence de la cible dans un cancer pédiatrique grâce à des études précliniques et de phase I réalisées chez l'adulte, et l'utilisation de modèles tumoraux pédiatriques. Si la cible est pertinente, un PIP serait déposé à la fin de la phase I adulte. A défaut, une demande de dérogation serait faite. L'initiation des études pédiatriques pourrait être reportée si des données additionnelles de sécurités sont nécessaires avant leur initiation.

Cette proposition semble avoir été entendue par le comité pédiatrique. En effet, le Dr. Agnès Saint-Raymond, chef du département « Human Medicines Special Areas » à l'EMA, indiquait en 2012 que des discussions étaient en cours pour modifier les modalités de soumission des PIP. Il était question de révoquer les dérogations de classe et de permettre au comité pédiatrique d'analyser le mécanisme d'action de la molécule pour demander des données nécessaires chez l'enfant dans un délai raisonnable.

**Il est également nécessaire de définir les besoins thérapeutiques afin de prioriser les molécules à développer.** Le règlement pédiatrique actuel prévoit l'évaluation des molécules chez l'enfant au fur et à mesure des soumissions des Plans d'Investigation Pédiatrique, sans ordre de priorité. Pourtant, évaluer le niveau de priorité de développement des molécules est important quand plusieurs composés aux mécanismes d'actions similaires sont développés en même temps par plusieurs

compagnies pharmaceutiques. Le problème est d'autant plus important que le nombre de patients pouvant être inclus dans des essais cliniques est faible. Il est donc crucial que la priorité soit mieux identifiée en collaboration avec la communauté pédiatrique.

Les besoins thérapeutiques doivent être définis en adéquation avec la biologie de la tumeur et les stratégies thérapeutiques existantes. C'est pourquoi la recherche sur la biologie tumorale des cancers pédiatriques doit être renforcée au niveau européen, *via* des fonds publics ou encore des partenariats public/privé. Toujours dans cette optique, il faudrait définir des guidelines pour l'évaluation préclinique des composés anticancéreux dans les cancers pédiatriques. La recherche préclinique a déjà fait l'objet d'un addendum au « *note of guidance for the evaluation of anticancer drugs in humans* ». <sup>10</sup> Cependant, ce document qui concerne les cytotoxiques doit être mis à jour avec les nouveaux enjeux posés par le développement des thérapies ciblées.

Cinq à sept ans sont nécessaires pour terminer une étude de phase II randomisée dans un cancer pédiatrique fréquent. Prioriser les molécules développées par les industriels en se basant sur la biologie du cancer et les besoins définis par les oncopédiatres augmenterait la faisabilité des plans pédiatriques. L'EMA a déjà réalisé une liste de besoins pédiatriques, il faut maintenant définir les cibles les plus pertinentes pour chaque cancer pédiatrique.

En conclusion, **une stratégie globale doit être établie en Europe** pour relever le défi des cancers pédiatriques. Le Pr. Vassal propose le scénario suivant pour le développement d'une molécule en pédiatrie : <sup>24</sup>

- Les PIP seraient accordés sur la pertinence du mécanisme d'action de la molécule dans les cancers pédiatriques et sur l'évaluation préclinique.
- Les essais précoces de phase I et II seraient réalisés par les industriels en coopération avec des Groupes Coopérateurs en Oncologie qui, grâce à leur réseau d'oncopédiatres, pourraient proposer l'essai à un très grand nombre de familles.
- La phase III serait réalisée grâce à un partenariat entre la firme pharmaceutique et les GCO, avec un éventuel financement complémentaire des agences publiques. Le choix des molécules à tester serait basé sur le rationnel

biologique et les données recueillies dans les essais de phase II qui ont testé la molécule seule ou combinée à d'autres thérapies.

- La stratégie de développement et l'introduction de nouvelles molécules dans le traitement d'un cancer pédiatrique donné devront être soumises pour avis scientifique au PDCO.
- De plus, les GCO seraient en charge de réaliser des cohortes prospectives des patients recevant des nouvelles molécules afin d'étudier les effets indésirables à long terme qui peuvent survenir chez les survivants de cancers pédiatriques.

Cette approche met en avant la coopération entre la communauté de chercheurs en oncologie pédiatrique, les agences de régulation et les industries pharmaceutiques.

En conclusion, près de 10 ans après les premières propositions de l'EMA pour encourager la recherche en pédiatrie, un premier bilan du règlement européen 1901/2006 peut être fait. La prise en considération du cancer pédiatrique dans le développement de nouveaux médicaments est désormais pleinement intégrée dans la stratégie de développement des industries pharmaceutiques. Même si des améliorations peuvent encore être apportées à ce nouveau règlement, le dialogue est désormais initié entre les industriels, les acteurs de la recherche clinique en cancérologie pédiatrique et les autorités de santé, pour une meilleure prise en charge des cancers pédiatriques.

# Conclusion

Un long chemin a été parcouru depuis les années 70 où le diagnostic d'un cancer chez l'enfant était synonyme de mort imminente. Aujourd'hui, malgré des thérapeutiques parfois inadaptées à la pédiatrie, plus de deux cancers sur trois peuvent être guéris chez l'enfant et l'adolescent.

Beaucoup d'espoirs ont été portés sur la réglementation européenne pédiatrique initiée en 2007. Les pédiatres et les familles espéraient avoir accès à un plus grand nombre de médicaments innovants, particulièrement pour les enfants en situation d'échec thérapeutique. Même si des améliorations doivent y être apportées, ce nouveau règlement a permis de profondément modifier l'approche de la pédiatrie par les firmes pharmaceutiques. Désormais, elle fait partie intégrante du processus de développement d'une nouvelle molécule.

Les récentes initiatives développées au niveau national et européen sont dans la continuité de cette dynamique positive.

Au niveau national, le 3<sup>e</sup> plan cancer publié en février 2014 est sous-titré « donnons les mêmes chances à tous, partout en France ». Il n'est donc pas étonnant qu'il mette l'accent sur des mesures à prendre dans des populations fragiles telles que la population pédiatrique. Plusieurs actions de ce plan, telles que la prise en charge des cancers de l'adolescent ou la labellisation de centres de référence au niveau national pour les prises en charge des enfants présentant des tumeurs rares, vont contribuer à un meilleur traitement des cancers de l'enfant.

Au niveau européen, le règlement n°536/2014 a été adopté en février 2014 dans le but de faciliter la réalisation d'essais cliniques en Europe. En harmonisant les démarches pour les demandes d'autorisation d'essais cliniques européens, cette nouvelle réglementation influencera positivement la recherche clinique en oncopédiatrie.

En conclusion, la recherche clinique en oncologie pédiatrique est une nécessité et un parfois même un espoir extraordinaire pour certaines familles. A ce titre, l'Europe se doit de continuer à tout mettre en œuvre pour que les enfants atteints de cancer aient accès à des thérapeutiques innovantes, plus sûres d'emploi et plus efficaces.

# Bibliographie

1. Vassal, G. Nouveaux médicaments anticancéreux pour les enfants et les adolescents: où en sommes-nous en Europe? *Rev. Oncol. Hématologie Pédiatrique* **1**, 56–62 (2013).
2. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé - Réglementation relative aux médicaments pédiatriques - [En ligne] <[http://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-en-pediatrie/Reglementation-relative-aux-medicaments-pediatriques/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-en-pediatrie/Reglementation-relative-aux-medicaments-pediatriques/(offset)/1)> at (page consultée le 23/08/2014)
3. Paoletti, X. *et al.* A comparative analysis of paediatric dose-finding trials of molecularly targeted agent with adults' trials. *Eur. J. Cancer* (2013).
4. OMS : Organisation mondiale de la santé - Cancer- [En ligne] <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/fr/>> (page consultée le 23/08/2014)
5. NCI : *National Cancer Institute* - NCI Dictionary of Cancer Terms - Definition of solid tumor - [En ligne] at <<http://www.cancer.gov/dictionary>> (page consultée le 21/01/2015)
6. Encyclopédie Larousse en ligne - leucémie ou leucose - [En ligne] at <<http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/leucemie/14183>> (page consultée le 21/01/2015)
7. Encyclopédie Larousse en ligne - lymphome - [En ligne] at <<http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/lymphome/14301>> (page consultée le 21/01/2015)
8. NCI : *National Cancer Institute* - NCI Dictionary of Cancer Terms - Definition of hematologic cancer - [En ligne] at <<http://www.cancer.gov/dictionary>> (page consultée le 21/01/2015)
9. Sommelet, D. La cancérologie pédiatrique française: analyse de la situation actuelle et perspectives. *Arch. Pédiatrie* **8**, 617–628 (2001).
10. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products - Note for guidance on evaluation of anticancer medicinal products in man Addendum on paediatric oncology (2003)
11. Ferlay, J. *et al.* Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur. J. Cancer* **49**, 1374–1403 (2013).
12. Binder-Foucard, F. *et al.* Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1–Tumeurs solides. *Inst. Veille Sanit. St.-Maurice Fra* (2013).
13. Institut National Du Cancer - Publications - Les cancers en France - Edition 2013
14. Vassal, G., Méry-Mignard, D. & Caulin, C. Les essais cliniques en cancérologie pédiatrique- Recommandations pour le développement des nouveaux agents anticancéreux. *Thérapie* **58**, 229–237 (2003).
15. Vassal, G., Geoerger, B. & Morland, B. Is the European Pediatric Medicine Regulation working for children and adolescents with cancer? *Clin. Cancer Res.* **19**, 1315–1325 (2013).
16. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [En ligne] at <<http://dictionnaire.academie-medecine.fr/?q=tumeur+embryonnaire>> (page consultée le 21/01/2015)
17. Steliarova-Foucher, E., Stiller, C., Lacour, B. & Kaatsch, P. International classification of childhood cancer. *Cancer* **103**, 1457–1467 (2005).
18. Desandes, E. *et al.* Incidence et survie des cancers de l'adolescent et de l'adulte jeune en France (1978-1997). *Bull. Cancer (Paris)* **94**, 331–337 (2007).
19. Snyder, K. M., Reaman, G., Avant, D. & Pazdur, R. The impact of the written request process on drug development in childhood cancer. *Pediatr. Blood Cancer* (2013).
20. Vassal, G. Has chemotherapy reached its limits in pediatric cancers? *Eur. J. Cancer* **41**, 564–575 (2005).
21. Kearns, G. L. *et al.* Developmental Pharmacology — Drug Disposition, Action, and Therapy in Infants and Children. *N. Engl. J. Med.* **349**, 1157–1167 (2003).

22. Groninger, E., Proost, J. & De Graaf, S. Pharmacokinetic studies in children with cancer. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **52**, 173–197 (2004).
23. Paolucci, P. *et al.* Challenges in prescribing drugs for children with cancer. *Lancet Oncol.* **9**, 176–183 (2008).
24. Vassal, G. Will children with cancer benefit from the new European Paediatric Medicines Regulation? *Eur. J. Cancer* **45**, 1535–1546 (2009).
25. Horton, T. M. & Berg, S. L. Educational paper. *Eur. J. Pediatr.* **170**, 555–559 (2011).
26. Thouvenel, C., Geny, M., Demirdjian, S. & Vassal, G. Autorisation de mise sur le marché et information pédiatrique pour les médicaments de chimiothérapie des cancers: état des lieux et propositions. *Arch. Pédiatrie* **9**, 685–693 (2002).
27. André, N., Doz, F. & Leblond, P. Pharmacologie en oncologie pédiatrique: particularités. *Oncologie* **9**, 778–782 (2007).
28. LEEM - Les entreprises du médicament - Recherche et développement [En ligne] at <<http://www.leem.org/article/recherche-developpement>> (page consultée le 28/10/2014)
29. Caldwell, P. H., Murphy, S. B., Butow, P. N. & Craig, J. C. Clinical trials in children. *The Lancet* **364**, 803–811 (2004).
30. European Medicines Agency - Guideline on Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man - EMA/CHMP/205/95/Rev.4 (2012)
31. Le Tourneau, C., Diéras, V., Tresca, P., Cacheux, W. & Paoletti, X. Current challenges for the early clinical development of anticancer drugs in the era of molecularly targeted agents. *Target. Oncol.* **5**, 65–72 (2010).
32. Postel-Vinay, S. *et al.* Clinical benefit in Phase-I trials of novel molecularly targeted agents: does dose matter? *Br. J. Cancer* **100**, 1373–1378 (2009).
33. Pritchard-Jones, K., Dixon-Woods, M., Naafs-Wilstra, M. & Valsecchi, M. G. Improving recruitment to clinical trials for cancer in childhood. *Lancet Oncol.* **9**, 392–399 (2008).
34. EU Clinical Trials register - Clinical Trials for Cancer [En ligne] at <<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=Cancer&age=under-18>> (page consultée le 20/08/2014)
35. EU Clinical Trials register - Clinical Trials for Cancer [En ligne] at <<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=Cancer&age=adult>> (page consultée le 20/08/2014)
36. Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain. Journal officiel des Communautés Européennes n°L121-1/05/2001
37. Davous, D., Doz, F. & Heard, M. Fin de vie de l'enfant et recherche clinique en cancérologie pédiatrique. *Arch. Pédiatrie* **14**, 274–278 (2007).
38. Lee, D. P., Skolnik, J. M. & Adamson, P. C. Pediatric phase I trials in oncology: an analysis of study conduct efficiency. *J. Clin. Oncol.* **23**, 8431–8441 (2005).
39. Doussau, A. *et al.* Dose-finding designs in pediatric phase I clinical trials: Comparison by simulations in a realistic timeline framework. *Contemp. Clin. Trials* **33**, 657–665 (2012).
40. O'Quigley, J. & Paoletti, X. Continual reassessment method for ordered groups. *Biometrics* **59**, 430–440 (2003).
41. Skolnik, J. M., Barrett, J. S., Jayaraman, B., Patel, D. & Adamson, P. C. Shortening the timeline of pediatric phase I trials: the rolling six design. *J. Clin. Oncol.* **26**, 190–195 (2008).
42. Olmos, D. *et al.* Safety, pharmacokinetics, and preliminary activity of the anti-IGF-1R antibody figitumumab (CP-751,871) in patients with sarcoma and Ewing's sarcoma: a phase 1 expansion cohort study. *Lancet Oncol.* **11**, 129–135 (2010).
43. Site web officiel de la communauté européenne - Maladies rares [En ligne] at <[http://ec.europa.eu/health/rare\\_diseases/policy/index\\_fr.htm](http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/policy/index_fr.htm)> (page consultée le 07/06/2014)
44. Ablett, S., Doz, F., Morland, B. & Vassal, G. European collaboration in trials of new agents for children with cancer. *Eur. J. Cancer* **40**, 1886–1892 (2004).

45. Innovative therapies for children with cancer [En ligne] at <<http://www.itcc-consortium.org/>> (page consultée le 07/08/2014)
46. Zwaan, M. Paediatric drug development: the paediatric oncology perspective *Présentation au Nederlandse Industrie Apothekers symposium* (2014)
47. Kola, I. & Landis, J. Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? *Nat. Rev. Drug Discov.* **3**, 711–716 (2004).
48. Haute autorité de santé - Avis de la commission de la Transparence du 28 mai 2014 - extension d'indication du Glivec
49. Sausville, E. A. & Burger, A. M. Contributions of human tumor xenografts to anticancer drug development. *Cancer Res.* **66**, 3351–3354 (2006).
50. Rangarajan, A. & Weinberg, R. A. Comparative biology of mouse versus human cells: modelling human cancer in mice. *Nat. Rev. Cancer* **3**, 952–959 (2003).
51. Whiteford, C. C. *et al.* Credentialing preclinical pediatric xenograft models using gene expression and tissue microarray analysis. *Cancer Res.* **67**, 32–40 (2007).
52. Voskoglou-Nomikos, T., Pater, J. L. & Seymour, L. Clinical predictive value of the in vitro cell line, human xenograft, and mouse allograft preclinical cancer models. *Clin. Cancer Res.* **9**, 4227–4239 (2003).
53. Houghton, P. J. *et al.* Testing of New Agents in Childhood Cancer Preclinical Models Meeting Summary. *Clin. Cancer Res.* **8**, 3646–3657 (2002).
54. Houghton, P. J. *et al.* The pediatric preclinical testing program: description of models and early testing results. *Pediatr. Blood Cancer* **49**, 928–940 (2007).
55. Directive du conseil (86/609/CEE) du 24 novembre 1986 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à la protection des animaux utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques [En ligne] at <[http://ec.europa.eu/food/fs/aw/aw\\_legislation/scientific/86-609-eec\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/food/fs/aw/aw_legislation/scientific/86-609-eec_en.pdf)>
56. Silva-Lima, B. *et al.* Juvenile animal studies for the development of paediatric medicines: a description and conclusions from a European medicines agency workshop on juvenile animal testing for nonclinical assessors. *Birth Defects Res. B. Dev. Reprod. Toxicol.* **89**, 467–473 (2010).
57. Committee for Medicinal Products for Human Use. Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population. *EMA Lond.* (2006).
58. Paci, A. & Vassal, G. Off-patent Oral Oncology Drugs for Kids (O3K FP7-project): From bedside to PUMA. *Int. J. Pharm.* **435**, 148–150 (2012).
59. ANSM - Résumé des Caractéristiques du Produit - ENDOXAN 100 mg poudre pour solution injectable
60. ANSM - Résumé des Caractéristiques du Produit - ENDOXAN 50 mg comprimé enrobé
61. Groupe d'Evaluation et de recherche sur la Protection en Atmosphère Contrôlée - Présentation Programme Européen Oral, Off-patent, Oncology drugs for Kids (O3K Project) - congrès 2010 [en ligne] at <<http://www.gerpac.eu/spip.php?article36>> (page consulté le 02/02/2014)
62. Mennella, J. A. & Beauchamp, G. K. Optimizing oral medications for children. *Clin. Ther.* **30**, 2120–2132 (2008).
63. Tissen, C., Woertz, K., Breikreutz, J. & Kleinebudde, P. Development of mini-tablets with 1mm and 2mm diameter. *Int. J. Pharm.* **416**, 164–170 (2011).
64. Breikreutz, J. & Boos, J. Paediatric and geriatric drug delivery. (2007).
65. Deatrick, J. A., Angst, D. B. & Moore, C. Parents' views of their children's participation in phase I oncology clinical trials. *J. Pediatr. Oncol. Nurs.* **19**, 114–121 (2002).
66. Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain. Journal Officiel de la République Française n°277-30/05/2006
67. Corradini, N., Laurence, V., Dreno, L., Picherot, G. & Marec-Berard, P. Adolescents et cancer: une prise en charge spécifique pour ne plus être lost in transition. *Oncologie* **13**, 157–164 (2011).
68. Ferrari, A. & Bleyer, A. Participation of adolescents with cancer in clinical trials. *Cancer Treat. Rev.* **33**, 603–608 (2007).

69. Read, K. *et al.* Decision-making by adolescents and parents of children with cancer regarding health research participation. *Pediatrics* **124**, 959–965 (2009).
70. Kodish, E. *et al.* Communication of randomization in childhood leukemia trials. *Jama* **291**, 470–475 (2004).
71. Friedman, D. L. & Meadows, A. T. Late effects of childhood cancer therapy. *Pediatr. Clin. North Am.* **49**, 1083–1106 (2002).
72. S Conroy, I. C. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. European Network for Drug Investigation in Children. *BMJ* **320**, 79–82 (2000).
73. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products - Report on the experts round table on the difficulties related to the use of new medicinal products in children held on 18 december 1997 (EMEA/27164/98 Rev.1)
74. ICH - Guideline on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population (2000) [En ligne] at <[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E11/Step4/E1\\_1\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E11/Step4/E1_1_Guideline.pdf)>
75. European Medicines Agency - ICH Topic E 11 - Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric population (Step 5) Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the paediatric population (CPMP/ICH/2711/99) (2001) at <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC50002926.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50002926.pdf)>
76. Académie Nationale de Pharmacie - Promouvoir les médicaments pédiatriques - Recommandations de l'Académie nationale de pharmacie suite à la séance académique thématique du 16 mai 2012 [En ligne] at <[http://www.acadpharm.org/dos\\_public/Recommandations\\_mEdicaments\\_pEdiatriques\\_VF\\_2012.06.14.pdf](http://www.acadpharm.org/dos_public/Recommandations_mEdicaments_pEdiatriques_VF_2012.06.14.pdf)>
77. Règlement (CE) N°1901/2006 du Parlement Européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (CEE) n°1768/92, les directives 2011/20/CE et 2011/83CE ainsi que le règlement (CE) n°726/2004. Journal Officiel de l'Union Européenne L 378/1/12/2006 at <[http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg\\_2006\\_1901/reg\\_2006\\_1901\\_fr.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_fr.pdf)>
78. European Medicines Agency - Opinions and decisions - Class waiver [En ligne] at <[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000036.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05801177cd&jenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000036.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05801177cd&jenabled=true)> (page consultée le 10/07/2013)
79. Olski, T. M., Lampus, S. F., Gherarducci, G. & Saint Raymond, A. Three years of paediatric regulation in the European Union. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **67**, 245–252 (2011).
80. European Medicines Agency - Special Topics - Medicines for rare diseases [En ligne] at <[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special\\_topics/general/general\\_content\\_000034.jsp&mid=WC0b01ac058002d4eb](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000034.jsp&mid=WC0b01ac058002d4eb)> (page consultée le 23/03/2014)
81. European Medicines Agency - Supporting information - Priority list of off-patent medicines [En ligne] at <[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000092.jsp&mid=WC0b01ac05800260a4](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000092.jsp&mid=WC0b01ac05800260a4)> (page consultée le 23/03/2014)
82. Report from the commission to the European Parliament and the Council - Better medicines for children from concept to reality (2013) at <[http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2013\\_com443/paediatric\\_report-com%282013%29443\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2013_com443/paediatric_report-com%282013%29443_en.pdf)>
83. Institut National Du cancer - Epidémiologie nationale du mélanome cutané - Données essentielles (dernière mise à jour 03/04/2015) [En ligne] at <<http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/1-types-cancer/14-melanome-cutane/48-epidemiologie-melanome-cutane-en-france-metropolitaine-donnees-essentielles.html#ind5>>



84. Ries, L. A. G., Reichman, M. E., Lewis, D. R., Hankey, B. F. & Edwards, B. K. Cancer survival and incidence from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *The Oncologist* **8**, 541–552 (2003).
85. Maris, J. M. Recent Advances in Neuroblastoma. *N. Engl. J. Med.* **362**, 2202–2211 (2010).
86. Vassal, G. *et al.* New drugs for children and adolescents with cancer: the need for novel development pathways. *Lancet Oncol.* (2013).

---

**LES ESSAIS CLINIQUES EN CANCEROLOGIE PEDIATRIQUE : ETAT DES LIEUX, NOUVELLE REGLEMENTATION EUROPEENNE ET PERSPECTIVES**

---

Malgré les importants progrès réalisés ces 40 dernières années, le cancer demeure la première cause de décès par maladie chez l'enfant de plus de un an. Ce problème de santé publique ne saurait être traité sans le développement de médicaments plus efficaces et plus sûrs à court et long termes. Pourtant, l'accès aux médicaments innovants est souvent retardé en pédiatrie, pour des raisons économiques et méthodologiques. Afin d'inciter les industries pharmaceutiques à inclure la dimension pédiatrique dans le développement de tout nouveau médicament, la Commission Européenne a mis en place le règlement européen N°1901/2006. Même si des améliorations doivent y être apportées, ce nouveau règlement a significativement amélioré l'approche de la recherche clinique pédiatrique par les firmes pharmaceutiques.

---

**CLINICAL TRIALS IN PEDIATRIC ONCOLOGY : SITUATIONAL ANALYSIS, NEW EUROPEAN REGULATION AND PERSPECTIVES**

---

Despite advances in pediatric oncology over the last 40 years, cancer is still the primary cause of death in children due to disease older than one year of age. This public health problem cannot be solved without developing new drugs which are more effective and less toxic in the short and long terms. However, access to innovative therapies is often delayed in pediatrics due to economic and methodological issues. In order to encourage pharmaceutical companies to include pediatrics in the development of new medicines, the European Commission has set up the European regulation N°1901/2006. Notwithstanding its deficiencies, this new regulation has significantly improved the management of pediatric clinical research within the pharmaceutical industry.

---

**Discipline administrative :** Pharmacie

---

**Mots-clés :** Essais cliniques, oncologie, pédiatrie

---

Faculté des Sciences Pharmaceutiques - 35 Chemin des Maraîchers 31062  
Toulouse Cedex 9

---

**Directrice de thèse :** Mme Renata ROBERT

---